



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος: Μεταμόσχευση νεφρού στα παιδιά

Ονοματεπώνυμο Συγγραφέα: Δημήτριος Φραγκόπουλος

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Πρίντζα Νικολέτα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Νεφρολογίας ΑΠΘ
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Νεφρολογίας – Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας – Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιούνιος 2021



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE (MSc) DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL
CARE»

MASTER THESIS

TITLE: Renal Transplantation in children

Author's Name: Fragopoulos Dimitrios

Three Staff Member:

- Printza Nicoleta, Associate Professor, of Pediatrics - Pediatric Nephrology, AUT.
- Stefanidis Ioannis, Professor of Nephrology - Pathology, University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros, Associate Professor of Nephrology - Pathology, University of Thessaly

Larisa, June 2021

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΝΑΤΟΜΙΑ	12
1.1. Νεφροί.....	12
1.1.1. Παρασπειραματική Συσκευή.....	12
1.1.2. Αγγείωση του νεφρού	13
1.2. Αποχετευτική μοίρα.....	13
1.2.1. Ανώτερη αποχετευτική μοίρα του νεφρού	13
1.2.2. Κατώτερη αποχετευτική μοίρα του νεφρού.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ	16
2.1. Ορισμός χρόνιας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στα παιδιά	16
2.2. Μελέτη χρόνιας νεφρικής νόσου σε παιδιά	17
2.3. Η Διεθνής Κοινότητα της Περιτοναϊκής Κάθαρσης (ISPD).....	17
2.4. Πρόοδος στη βελτίωση των ενδείξεων ΧΝΝ.....	17
2.5 Αιτιολογικοί παράγοντες νεφρικής ανεπάρκειας στα παιδιά	18
2.6 Επιδημιολογικά στοιχεία νεφρικής ανεπάρκειας στα παιδιά	21
2.7. Πρόοδος στην ταυτοποίηση των παραγόντων που προβλέπουν την ανάπτυξη-της ΧΝΝ και της προόδου της	23
2.8 Ενδεικτικές θεραπείες.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 :Η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ	35
Εισαγωγή	35
3.1. Ενδείξεις για μεταμόσχευση	36
3.2 Σύστημα Παιδιατρικής Κατανομής νεφρικών μοσχευμάτων	37
3.3. Εμβολιασμοί.....	37
3.4. Προέλευση δότη	38
3.5. Κοινά ζητήματα μετά τη μεταμόσχευση.....	46
3.5.1 Η καθυστερημένη λειτουργία	46
3.5.2 Οξεία απόρριψη	47

3.5.3. Αγγειακή θρόμβωση	48
3.5.4. Ουρολογικές επιπλοκές	48
3.5.5. Κακοήθεια	50
3.5.6. Μη συμμόρφωση	51
3.5.7. Ανάπτυξη/ Αύξηση	51
3.6. Χειρουργικές Επιπτώσεις.....	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ	56
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ/ΕΠΙΛΟΓΟΣ	59
ΔΙΕΘΝΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	65

EYPETHPIO ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

ABPM: 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης του αίματος (Ambulatory blood pressure monitoring)

ARF: Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια (Acute Renal Failure)

BUN: (Blood Urea Nitrogen)

XNN: Χρόνια νεφρική νόσος

CKiD : Χρόνια νεφρική νόσος στα παιδιά

cIMT: Πάχος του έσω-μέσου καρωτιδικού χιτώνα (Carotid intima-media thickness)

CVD: Καρδιαγγειακή νόσος (Cardiovascular Disease)

eGFR: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Estimated Glomerular Filtration Rate)

ESA: Επαγωγικοί παράγοντες ερυθροποιητίνης (Erythropoiesis – stimulating agents)

FGF23: Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (Fibroblast Growth Factor 23)

ΤΣΧΝΝ: Τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσος

GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate)

HLA: Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας (Human Leukocyte Antigen)

ISPD: Διεθνής Εταιρεία Περιτοναϊκής Κάθαρσης (International Society for Peritoneal Dialysis)

KDIGO: Οργάνωση με το πλήρες όνομα Kidney Disease: Improving Global Outcomes που είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών για την διαχείριση της νεφρικής νόσου

KDOQI: Οργανισμός με το πλήρες όνομα Kidney Disease Outcomes Quality Initiative που είναι υπεύθυνος για την αξιολόγηση και την επανεξέταση των οδηγιών και των αποτελεσμάτων που αφορούν τη νεφρική νόσο

LUTD: Δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού (Lower Urinary Tract Dysfunction)

NAPRTCS: Βάση δεδομένων της Βόρειας Αμερικής που περιλαμβάνει πληροφορίες από μελέτες που συμμετέχουν παιδιά με νεφρική νόσο (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies)

NIDDK: Εθνικό Διαβητολογικό Ινστιτούτο για νεφρική και γαστρεντερική νόσο (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)

PTLD: Μετα-μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική νόσος (Post-transplant lymphoproliferative disease)

rhGH: Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (Recombinant human growth hormone)

SD: Τυπική απόκλιση (Standard Deviation)

USRDS: United States Renal Disease System

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σωστή λειτουργία των νεφρών εξασφαλίζει την διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας και την ομοιόσταση των ηλεκτρολυτών, των αλάτων και των υγρών του οργανισμού μέσω της απέκκρισης και της εκ νέου αναρρόφησης. Οι διαταραχές στη λειτουργία των νεφρών αποτελούν σοβαρές παθολογικές καταστάσεις και χρήζουν άμεσης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης, καθώς είναι δυνατό να επιδεινωθούν σε οξεία ή/και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα τη νεφρική νόσο τελικού σταδίου και εν τέλει το θάνατο. Στις περιπτώσεις όπου η νεφρική λειτουργία έχει επηρεαστεί σημαντικά κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση και ο ασθενής μπαίνει σε κατάλογο αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού εφόσον πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις.

Η παρούσα εργασία πραγματεύεται τη μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά, καθώς θεωρείται ως η πλέον αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος που συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής καθώς και του προσδόκιμου επιβίωσης. Αρχικά, θα περιγραφεί λεπτομερώς η ανατομία των νεφρών καθώς επίσης και οι παθογενετικές αιτίες εμφάνισης της νεφρικής νόσου. Στη συνέχεια θα ακολουθήσει αναφορά σε πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας και θα περιγραφεί διεξοδικά η διαδικασία μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδιά. Τέλος, θα δοθεί έμφαση στην αξία της πρόληψης και του διαρκούς ιατρικού ελέγχου προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές της μεταμόσχευσης και να εξασφαλιστεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Λέξεις – κλειδιά: Μεταμόσχευση νεφρού, νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος, παιδική νεφρική νόσος

ABSTRACT

Renal functionality ensures the maintenance of acid-base balance and homeostasis of electrolytes and body fluids within the human body through excretion and reabsorption. Renal disease is a serious pathological condition and needs immediate and effective treatment, as it proceeds in acute or chronic renal failure resulting in end-stage renal disease and death. In cases where renal function is significantly afflicted, the need for dialysis or peritoneal dialysis is considered urgent and the patient is placed on a waiting list for a transplant if certain conditions are met.

The present study aims to investigate kidney transplantation in children, a therapeutic method that contributes to quality of life improvement as well as transplant integrity. Initially, the anatomy of the kidneys will be described in detail as well as the pathogenetic causes of chronic kidney disease. This will be followed by a short literature review of recent epidemiological data and a detailed description of the process of kidney transplantation in children. Finally, the importance of prevention and regular medical examination will be highlighted, so as to minimize transplantation complications and ensure maximum therapeutic effect.

Keywords: Kidney transplantation, renal failure, chronic kidney disease, pediatric kidney disease

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη δημοφιλέστερη θεραπεία επιλογής σε παιδιά που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση λόγω χρόνιας νεφρικής νόσου, καθώς εξασφαλίζει την επιβίωσή τους και βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής. Η πρόοδος που έχει συντελεστεί την τελευταία δεκαετία στους τομείς της ανοσολογίας και της χειρουργικής έχει συμβάλλει σημαντικά στην αποτελεσματικότητα της διαδικασίας της μεταμόσχευσης, στην ορθή επιλογή συμβατού μοσχεύματος και στην ελαχιστοποίηση των μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Οι συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος είναι οι πιο συχνές παθογενετικές αιτίες που οδηγούν σε χρόνια νεφρική νόσο. Οι βασικότερες παράμετροι που αξιολογούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς πριν και μετά τη μεταμόσχευση είναι η λειτουργία της κύστης και η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ένας επιπλέον παράγοντας που συνήθως δρα ανασταλτικά είναι τα σωματομετρικά στοιχεία ενός παιδιού, καθώς σε μερικές περιπτώσεις – εάν για παράδειγμα το παιδί ζυγίζει λιγότερο από 20 κιλά - συναντώνται χειρουργικές δυσκολίες. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία που χορηγείται στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων ληπτών μοσχεύματος νεφρού. Παρόλα αυτά η νεαρή ηλικία επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων με αποτέλεσμα να διαφέρουν τα διαστήματα δοσολογίας προκειμένου να διατηρηθεί η συγκέντρωση του φαρμάκου σε σταθερά επίπεδα. Οι δημοφιλέστεροι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που χορηγούνται είναι τα κορτικοστεροειδή (π.χ. κορτιζόλη) που όμως συνδέονται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων επιδράσεων, όπως για παράδειγμα υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και καθυστερημένη γραμμική ανάπτυξη. Τα αποτελέσματα πρόσφατων ερευνών προτείνουν ότι η σταδιακή απόσυρση ή και κατάργηση της χορήγησης κορτικοστεροειδών από τα θεραπευτικά πρωτόκολλα επιφέρει κλινικά οφέλη, όπως είναι η αποφυγή εμφάνισης τοξικότητας. Παρόλα αυτά, η στρατηγική αυτή αυξάνει την ευαισθησία σε ιογενείς λοιμώξεις λόγω καταστολής του μυελού των οστών καθώς επίσης και την εμφάνιση δευτερογενών κακοηθειών (Grenda, Ryszard, et al., 2006). Τέλος, όλα τα παιδιά με μεταμόσχευση νεφρού χρειάζονται ομαλή μετάβαση σε κλινικές ενηλίκων, ενώ μελλοντική έρευνα πάνω στις ψυχοκοινωνικές πτυχές και τις τρέχουσες τεχνολογικές εξελίξεις θα συμβάλλει καταλυτικά στην βελτιστοποίηση της διαδικασίας αυτής. Η μεταμόσχευση νεφρού σε αρκετά στάδιά της, όπως για

παράδειγμα στο στάδιο της ανοσοκαταστολής, είναι παρόμοια στον παιδιατρικό και τον ενήλικο πληθυσμό, παρόλα αυτά οι μηχανισμοί απόρριψης του αλλομοσχεύματος όπως αυτοί διαγιγνώσκονται σύμφωνα με τα κριτήρια Banff, παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές και για αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητη η κατανόησή τους σε όλα τα επίπεδα (Hebert et.al., 2017).

Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιήθηκε το 1954 στους αδελφούς Herrick που ήταν πανομοιότυποι δίδυμοι και έκτοτε καθιερώθηκε ως ένας αποδεκτός και προτιμώμενος τρόπος θεραπείας της ΧΝΝ (Χρόνια Νεφρική Νόσος) σε ενήλικες ασθενείς. Παρόλα αυτά, τα υψηλά ποσοστά απόρριψης του μοσχεύματος λειτούργησαν ανασταλτικά στην εφαρμογή της θεραπείας αυτής σε παιδιά, με αποτέλεσμα να πεθαίνουν λόγω νεφρικής ανεπάρκειας. Η μεταμόσχευση σε παιδιά εγκρίθηκε ως προτιμώμενη θεραπεία το 1982, όπου και παρατηρήθηκε ότι η απόρριψη του μοσχεύματος παραλληλίζονταν με εκείνη των ενηλίκων ασθενών (83%, 18 μήνες έως 9 έτη μετά τη μεταμόσχευση) (Hebert et.al., 2017).

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί αλματώδης πρόοδος στη διαδικασία της μεταμόσχευσης. Πιο συγκεκριμένα, ο ενδεδειγμένος προεγχειρητικός έλεγχος, η επιλογή του καταλληλότερου και πιο συμβατού δότη μοσχεύματος καθώς επίσης και τα βελτιωμένα θεραπευτικά σχήματα ανοσοκαταστολής ευθύνονται για τη βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης των μοσχευμάτων και των ασθενών. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών και μοσχευμάτων 10 ετών βελτιώθηκαν από 77,6% και 46,8% (μετά το 1987) έως 90,5% και 60,2% (μετά 2001), αντίστοιχα (Hebert et.al., 2017).

Πέρα από τα προβλήματα υγείας, η διάγνωση και η θεραπεία της ΧΝΝ επιφέρουν σοβαρότατο οικονομικό και κοινωνικό πλήγμα τους ασθενείς. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η συχνότητα εμφάνισης ΤΣΧΝΝ (Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσος) σε παιδιά ηλικίας 0-19 ετών ήταν 12,9 ανά εκατομμύριο για το έτος 2012 σε σύγκριση με 352,6 ανά εκατομμύριο ανά έτος για όλες τις ηλικιακές ομάδες. Εντατικές προσπάθειες καταβάλλονται για την έγκαιρη διάγνωση, εστιάζοντας σε παραμέτρους όπως η αναιμία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η ανάπτυξη, η διαταραχή των μετάλλων και των οστών και νευρογνωστική λειτουργία, ενώ δεδομένα από μεγάλες μελέτες παρατήρησης και ιατρικές βάσεις δεδομένων συμβάλλουν σε καλύτερα αποτελέσματα κατά τη μεταμόσχευση (Pirojsakul, 2015).

Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, η παρούσα εργασία χωρίζεται σε τέσσερα κεφάλαια. Το πρώτο κεφάλαιο περιλαμβάνει περιγραφή της ανατομίας των νεφρών. Το δεύτερο κεφάλαιο πραγματεύεται την οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και αναλύονται ειδικότερα οι αιτιολογικοί παράγοντες, οι προγνωστικοί παράγοντες. Στο τρίτο και πιο σημαντικό κεφάλαιο θα αναπτυχθούν όλες οι προεκτάσεις της μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδιά, ενώ στο τέταρτο και τελευταίο κεφάλαιο θα γίνει αναφορά στην φροντίδα μετά την μεταμόσχευση. Τέλος θα ακολουθήσει συζήτηση της βιβλιογραφίας και θα παρατεθούν τα βασικότερα συμπεράσματα που προκύπτουν από την παρούσα διπλωματική εργασία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΝΑΤΟΜΙΑ

1.1. Νεφροί

Οι νεφροί εντοπίζονται στον εξω-περιτοναϊκό χώρο πλαγίως της σπονδυλικής στήλης και ως εκ τούτου ανήκουν στα οπισθοπεριτοναϊκά όργανα. Αναλυτικότερα, οι νεφροί εκτείνονται κατακόρυφα μεταξύ των Θ12 – Ο3 σπονδύλων προς την κάτω πλευρά, με τον δεξί νεφρό να είναι σε πιο χαμηλή θέση σχετικά με τον αριστερό καθώς πιέζεται από το ήπαρ που βρίσκεται άνωθεν. Παρά το γεγονός ότι έχουν το ίδιο μέγεθος και σχήμα, ο αριστερός νεφρός είναι ελάχιστα μεγαλύτερος και πιο λεπτός από τον δεξιό (Drake et.al., 2007).

Βασική ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας, ο οποίος διαθέτει πλούσια αγγείωση και αποτελείται από το νεφρικό σωμάτιο ή σωμάτιο του Bowman ή μαλπιγγιανό σωμάτιο και το ουροφόρο σωληνάριο που εκφύεται από το νεφρικό σωμάτιο. Υπολογίζεται ότι κάθε νεφρός απαρτίζεται από περίπου 1.000.000 νεφρώνες. Αναλυτικότερα, το νεφρικό σωμάτιο αποτελείται από το σπείραμα και περιβάλλεται από ένα έλυτρο, την λεγόμενη *κάψα του Bowman*. Το σωληναριακό τμήμα του νεφρώνα απαρτίζεται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (σωληνάριο Α τάξης) όπου πραγματοποιείται η αναρρόφηση και μερική έκκριση, η αγκύλη Henle με το ανιόν και κατιόν σκέλος μέσα στην οποία επιτελείται η πύκνωση και αραίωση των ούρων, το άνω εσπειραμένο σωληνάριο (σωληνάριο Β τάξης) και τέλος το αθροιστικό σωληνάριο όπου επιτελείται η συμπίκνωση των ούρων και η μεταφορά προς τη νεφρική πύελο (Thomas N., 2002). Εν ολίγοις, η δομή του νεφρώνα είναι διαμορφωμένη με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε να επιτελείται η βασική λειτουργία του που είναι η παραγωγή ούρων (Μπραούλια, 2016).

1.1.1. Παρασπειραματική Συσκευή

Η παρασπειραματική συσκευή εντοπίζεται στο μέσο μιας τριγωνικής δομής που σχηματίζεται από το προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο και τα κοκκιώδη κύτταρα που συγκροτούν την πυκνή κηλίδα. Το ενδοθηλιακό τοίχωμα του προσαγωγού αρτηριδίου υφίσταται πάχυνση ακριβώς πριν εισέλθει στο μαλπιγγιανό σωμάτιο. Στο σημείο αυτό εντοπίζονται κύτταρα με εκκριτικά κοκκία, τα κοκκιώδη κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν την ορμόνη ρενίνη. Τα κύτταρα αυτά διακρίνονται σε κάποιες περιπτώσεις και στο απαγωγό αρτηρίδιο Ο βαθμός της κοκκίωσης αποτελεί δείκτη

έκκρισης ρενίνης. (Μπαρμπαλιάς Γ., 1987). Ο ρόλος της παρασπειραματικής συσκευής είναι η λειτουργική σύνδεση μεταξύ της σύστασης του σωληναριακού υγρού, του τόνου του προσαγωγού αρτηριδίου και του ρυθμού έκκρισης ρενίνης.

1.1.2. Αγγείωση του νεφρού

Η νεφρική αρτηρία εισέρχεται από την πύλη του νεφρού και διαχωρίζεται σε δύο κλάδους, τον πρόσθιο και τον οπίσθιο. Από τη διακλάδωση αυτή εκφύονται οι μεσολόβιες αρτηρίες που κινούνται περιφερικά και διαπερνώντας πλαγίως τις πυραμίδες του Malpighi, επικάθονται προς τα μέσα σχηματίζοντας τις τοξοειδείς αρτηρίες. Από τις τοξοειδείς αρτηρίες εκβλαστώνουν κάθετα προς το φλοιό οι μεσολοβίδιες αρτηρίες, από τα πλάγια των οποίων εκφύονται τα προσαγωγά αρτηρίδια, τα οποία δημιουργούν μέσα στο μαλπιγγιανό σωματίο το αγγειακό σπείραμα που εν συνεχεία θα δώσει γένεση στο απαγωγό αρτηρίδιο. Το αρτηρίδιο αυτό εφόσον εξέλθει σχηματίζει τριχοειδικό πλέγμα που περιτριγυρίζει το μαλπιγγιανό σωματίο και το ουροφόρο σωληνάριο με πολυάριθμες, λεπτές διακλαδώσεις, η κατάληξη των οποίων είναι το ουροφόρο σωληνάριο μέχρι τη βάση της πυραμίδας του Malpighi όπου και αρχίζει πλέον το φλεβικό δίκτυο. Με αυτό τον τρόπο, το αίμα της νεφρικής αρτηρίας περνάει πρώτα από το μαλπιγγιανό σωματίο και μετά παροχετεύεται στο υπόλοιπο του νεφρικού παρεγχύματος. Επίσης, τα νεφρικά αγγεία που απαρτίζουν τους τελικούς κλάδους δεν αναστομώνονται μεταξύ τους και η ως εκ τούτου η κάκωση ενός κλάδου προκαλεί ισχαιμική νέκρωση της περιοχής (Δημόπουλος Κ., 1987).

1.2. Αποχετευτική μοίρα

Το ουροποιητικό σύστημα εμφανίζει δύο μοίρες, την εκκριτική, με την οποία επιτελείται η απέκκριση του ούρου και αποτελείται από τους νεφρούς και την αποχετευτική, η οποία συγκροτείται από τους νεφρικούς κάλυκες, τις δυο νεφρικές πυέλους, τους δυο ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα (Μπραούλια, 2016).

1.2.1. Ανώτερη αποχετευτική μοίρα του νεφρού

Τα ούρα εξέρχονται από τις νεφρικές θηλές, συλλέγονται από τους νεφρικούς κάλυκες και τέλος καταλήγουν στη νεφρική πύελο. Στη συνέχεια, τα παραγόμενα ούρα κατευθύνονται με περισταλτικές κινήσεις στον ουρητήρα και ύστερα στην ουροδόχο κύστη. Μέσω της συνεργικής δράσης της κινητικής και αισθητικής

νεύρωσης της κύστης και του έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας, επιτυγχάνεται η ομαλή πλήρωση της κύστης, μέχρι του σημείου της μέγιστης χωρητικότητας όπου και εξέρχονται τα ούρα μέσω της ουρήθρας (Drake, et al., 2007).

1.2.2. Κατώτερη αποχετευτική μοίρα του νεφρού

Η νεφρική πύελος είναι ο χώρος που συλλέγονται τα ούρα. Δημιουργείται από την συνάθροιση των νεφρικών καλύκων που εκχύνονται σ' αυτήν, τους μείζονες και τους ελάσσονες που έχουν χωνοειδές σχήμα και περιβάλλουν τις νεφρικές θηλές. Η νεφρική πύελος έχει όγκο 3-8 ml και αγγεία της εκφύονται από την νεφρική αρτηρία και φλέβα (Drake, et al., 2007).

Ο ουρητήρας είναι ένας πλατύς και ινομυώδης σωλήνας, μέσω του οποίου συνδέονται η νεφρική πύελος και η ουροδόχος κύστη. Το μήκος του είναι 25-30 εκατοστά και αποτελείται από δυο μοίρες, την κοιλιακή και την πυελική. Το πρώτο σημείο στένωσης του ουρητήρα εντοπίζεται στο μεταβατικό σημείο μεταξύ νεφρικής πύελου και απαρχής της κοιλιακής μοίρας του ουρητήρα. Το δεύτερο σημείο στένωσης εντοπίζεται κατά την είσοδο του ουρητήρα στην ελάσσονα πύελο, διασχίζοντας την ορχική ή ωθηκική φλέβα και διαπερνώντας το μηρογεννητικό νεύρο (Drake, et al., 2007).

Η ουροδόχος κύστη αποτελεί ένα κοίλο μυώδες όργανο, το μέγεθος της οποίας μπορεί να ποικίλει, καθώς διαμορφώνεται ανάλογα με τον όγκο των ούρων που συλλέγονται. Εντοπίζεται όπισθεν της ηβικής σύμφυσης. Πιο συγκεκριμένα, εκτείνεται περιτοναϊκά ανάμεσα στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα και έως το ύψος του ομφαλού, επιτρέποντας την διαστολή της κατά την πλήρωση με ούρα. Από τις έξω και οπίσθιες επιφάνειες του πυθμένα της ουροδόχου κύστης εκβάλλουν οι ουρητήρες που ωθούνται προς τα κάτω και έσω. Ο αυχένας της κύστης οδηγείται προς την μπροστινή πλευρά της ουρήθρας. Η χωρητικότητά της στους ενήλικες είναι περίπου 500 εκατοστόλιτρα (ml) ούρα, ενώ αξίζει να αναφερθεί πως το ερέθισμα της ούρησης διεγείρεται όταν η ποσότητα των ούρων φτάνει τα 300 ml (Drake, et al., 2007). Η νεύρωση της ουροδόχου κύστης επιτελείται από νευρικές ίνες του παρασυμπαθητικού και συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Κατά την πλήρωση της ουροδόχου κύστης, προκαλείται διέγερση των β-υποδοχέων του σώματος και των α1 – υποδοχέων του αυχένα της ουροδόχου από ώσεις που μεταφέρονται μέσω των συμπαθητικών νευρικών ινών, με αποτέλεσμα τη μυϊκή σύσπαση του σφιγκτήρα. Η διάταση της

κύστης στο μέγιστο στις χωρητικότητάς της επάγει την ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού και την αναστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματα. Η ούρηση εν τέλει διαμεσολαβείται μέσω της εκούσιας χάλασης των μυών του σφιγκτήρα και της σύσπασης του εξωστήρα υπό τη δράση του παρασυμπαθητικού.

Ανατομικά, η γυναικεία ουρήθρα προβάλλει από την ηβική σύμφυση και είναι σημαντικά βραχύτερη συγκριτικά με την αντρική, με μόλις 3,5 εκατοστά μήκος. Εκτείνεται από τον πυθμένα της ουροδόχου κύστης έως και τον πρόδρομο του κόλπου, περίπου 2 με 3 εκατοστά πάνω από την βάλανο της κλειτορίδας. Από την άλλη πλευρά, η ανδρική ουρήθρα έχει μέγεθος περίπου 20 εκατοστών και λειτουργεί σαν διέξοδος τόσο για τα ούρα όσο και για το σπέρμα. Η αρχική της μοίρα (έσω στόμιο της ουρήθρας) εντοπίζεται στον πυθμένα της ουροδόχου κύστης, στη συνέχεια συνεχίζει έως την 3,5 εκατοστά μήκους προστατική ουρήθρα μέσω του προστάτη και τέλος διατρέχει το σθηραγγώδες σώμα του πέους (Fritsch & Kuhnel, 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

2.1. Ορισμός χρόνιας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στα παιδιά

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Acute Renal Failure, ARF) ορίζεται η αιφνίδια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και η μείωση του GFR κάτω από 60 ml/min/1.73m² για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών λόγω βλάβης του νεφρικού παρεγχύματος, ισχαιμίας ή απόφραξης της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού συστήματος. Η κλινική εκδήλωση της νόσου περιλαμβάνει αύξηση των τιμών του αζώτου της ουρίας (Blood Urea Nitrogen, BUN) και της κρεατινίνης στον ορό του αίματος, καθώς επίσης και υπερκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση, ολιγουρία ή ανουρία και υπέρταση. Η ARF χαρακτηρίζεται από σημαντικό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς οι ασθενείς ανακτούν τη νεφρική τους λειτουργία είτε μερικώς ή αναπτύσσουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου και σε ορισμένες περιπτώσεις και συστηματική πολυοργανική ανεπάρκεια. (Whyte & Fine, 2008).

Η αιτιολογία εμφάνισης της ARF διακρίνεται ανάλογα με τη διάγνωση σε τρεις μορφές, στην προνεφρική (πιο συχνή), την εγγενή νεφρική και τη μετανεφρική ανεπάρκεια. Οι περισσότερες περιπτώσεις παιδιατρικής ARF παγκοσμίως οφείλονται σε αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο ή σε μείωση του όγκου πλάσματος. Η θεραπευτική προσέγγιση στοχεύει στην αποκατάσταση του όγκου πλάσματος και του ηλεκτρολυτικού ισοζυγίου και ως εκ τούτου η εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης κρίνεται επιτακτική ανάλογα με τη σοβαρότητα της νεφρικής νόσου και τον βαθμό αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (Whyte & Fine, 2008).

Η συχνότητα εμφάνισης ΤΣΧΝΝ εμφανίζει γραμμική συσχέτιση με την ηλικία. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με στοιχεία του USRDS (United States Renal Data System) η συχνότητα εμφάνισης της ΤΣΧΝΝ σε ηλικίες 0-19 χρονών υπολογίζεται σε 14: 1.000.000 πληθυσμού, 115: 1.000.000 σε ηλικίες 20 - 44 ετών, 606: 1.000.000 για ηλικίες 45 - 64 ετών, 1435: 1.000.000 για ηλικίες 65 - 74 ετών και τέλος 686: 1.000.000 για ηλικίες 75 ετών και άνω (USRDS, 2009).

2.2. Μελέτη χρόνιας νεφρικής νόσου σε παιδιά

Η μελέτη CKiD είναι μια πολυκεντρική μελέτη παρέμβασης (multicenter interventional study) που πραγματοποιήθηκε το 2005 από την ερευνητική ομάδα των Warady et al. Στη μελέτη αυτή έχουν καταγραφεί περισσότεροι 500 παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ, ηλικίας 1-16 ετών και τιμές eGFR (estimated GFR) μεταξύ 30 με 90 ml / min / 1,73 m². Τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της μελέτης αυτής θα συζητηθούν με μεγαλύτερη ακρίβεια σε επόμενα κεφάλαια.

2.3. Η Διεθνής Κοινότητα της Περιτοναϊκής Κάθαρσης (ISPD)

Η ISPD είναι μια διεθνής κοινότητα που στόχο έχει την προώθηση της γνώσης για την περιτοναϊκή κάθαρση μέσω της διοργάνωσης επιστημονικών συναντήσεων και δημοσιεύσεων. Το 2012, η ISPD εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες με πρακτικές για τη διαχείριση της περιτονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση (Gagnandoux et.al, 2001).

2.4. Πρόοδος στη βελτίωση των ενδείξεων ΧΝΝ

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) αποτελεί τον πλέον ενδεδειγμένο δείκτη νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, ο άμεσος προσδιορισμός του στους ανθρώπους είναι σχεδόν αδύνατο να πραγματοποιηθεί, επομένως χρησιμοποιούνται έμμεσοι δείκτες. Η ιδανική μέθοδος για την εκτίμηση του GFR είναι η νεφρική κάθαρση ινουλίνης (Jamieson, 1984–2004). Ωστόσο, η μέθοδος αυτή απαιτεί συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ινουλίνης μέσω καθετηριασμού της ουροδόχου κύστης και σειριακή συλλογή ούρων. Ως εναλλακτικός δείκτης εκτίμησης του eGFR είναι ο προσδιορισμός της νεφρικής κάθαρσης των ραδιενεργά – σημασμένων, ιωδιούχων σκιαγραφικών ενώσεων iohexol και iothalamate. Αναλυτικότερα, η εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυσή τους ακολουθείται από επαναλαμβανόμενη δειγματοληψία αίματος για να υπολογιστεί ο ρυθμός κάθαρσής τους από το πλάσμα. Η σκιαγραφική ένωση iohexol χρησιμοποιήθηκε για τους ερευνητικούς σκοπούς της μελέτης. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή είναι αρκετά κοστοβόρα, δεν ενδείκνυται σε κλινήριες ασθενείς και επιπλέον η ένωση Iohexol δεν έχει εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων για τον προσδιορισμό του GFR. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί διάφοροι μαθηματικοί τύποι για την εκτίμηση του GFR. Ο πιο δημοφιλής είναι ο υπολογισμός του τύπου Schwartz, όπως αυτός περιγράφεται από την εξίσωση: $eGFR = k \times \text{ύψος (cm)} / \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}$. Η σταθερά k παίρνει τις τιμές 0,45 για βρέφη, 0,55 για παιδιά και έφηβες και

0,7 για έφηβα αγόρια. Οι τιμές αυτές προέκυψαν από τις μετρήσεις κρεατινίνης του ορού (serum creatinine, sCr) με τη χρήση αντιδραστηρίου χρωμογόνου. Πλέον ο βιοχημικός προσδιορισμός των τιμών sCr πραγματοποιείται ενζυματικά. Η νέα τιμή της σταθεράς k έχει οριοθετηθεί σε 0,413 για ασθενείς ηλικίας 1-16 ετών ανεξαρτήτως φύλου. Παρόλα αυτά, η sCr δεν αποτελεί ευαίσθητο και εξειδικευμένο δείκτη νεφρικής λειτουργίας, καθώς η παραγωγή της σχετίζεται με τη συνολική μυϊκή μάζα των ασθενών. Ως εκ τούτου, η εκτίμηση του GFR μέσω της sCr σε ασθενείς με ΧΝΝ και υποσιτισμό μπορεί να είναι παραπλανητικά αυξημένη. Η μέτρηση της κυστατίνης C (Cystatin C, CysC) αποτελεί έναν πιο αξιόπιστο και αντιπροσωπευτικό δείκτη της νεφρικής λειτουργίας, ειδικά σε ασθενείς που οι τιμές κρεατινίνης ορού είναι παραπλανητικές, καθώς η συγκέντρωσή της στον ορό δεν επηρεάζεται από τη μυϊκή μάζα, τη διατροφή ή τη φαρμακευτική αγωγή. Πιο συγκεκριμένα, η CysC είναι μια χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη που βρίσκεται σε αφθονία στα σωματικά υγρά και συνεπώς στον ορό του αίματος. Σχηματίζεται με σταθερό ρυθμό, διηθείται ελεύθερα με σπειραματική διήθηση και απορροφάται και μεταβολίζεται ολοσχερώς από τα εγγύς νεφρικά σωληνάκια. Η συγκέντρωση της CysC συσχετίζεται αντιστρόφως με την τιμή του eGFR. Οι Schwartz et al. έδειξαν στη μελέτη τους ότι η προσθήκη της παραμέτρου sCysC στην εξίσωση της κρεατινίνης βελτίωσε την ακριβή εκτίμηση του eGFR κατά $91\% \pm 30\%$. Ωστόσο, ο τύπος αυτός δεν είναι πολύ ακριβής στην εκτίμηση του GFR σε άτομα που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση (Schwarz et.al, 2012).

2.5 Αιτιολογικοί παράγοντες νεφρικής ανεπάρκειας στα παιδιά

Η νεφρική νόσος στα παιδιά μπορεί να προκληθεί από τα εξής αίτια (NIDDK, 2010):

- Συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος
- Κληρονομικές ασθένειες
- Λοίμωξη του ουροποιητικού
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Συστημικές ασθένειες
- Τραυματισμός του νεφρικού παρεγχύματος
- Τοξικότητα από φάρμακα ή βαρέα μέταλλα
- Αποφρακτική νεφροπάθεια (π.χ. νεφρολιθίαση)

Από τη γέννηση έως την ηλικία των 4 ετών, οι κύριες αιτίες νεφρικής ανεπάρκειας στα παιδιά είναι οι γενετικές παθήσεις και οι κληρονομικές ασθένειες. Σε παιδιά ηλικίας από 5 έως 14 ετών, η νεφρική ανεπάρκεια προκαλείται συνήθως από κληρονομικές ασθένειες, νεφρωσικό σύνδρομο και συστηματικές νόσους, ενώ στις ηλικίες 15 έως 19 ετών, κύρια αιτία νεφρικής ανεπάρκειας είναι ασθένειες που επηρεάζουν τη σπειραματική διήθηση (NIDDK, 2010).

Ως συγγενής πάθηση ορίζεται ένα πρόβλημα που προκύπτει κατά την αναπτυξιακή πορεία του εμβρύου. Οι συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία είναι η νεφρική αγενεσία, η νεφρική δυσπλασία και ο έκτοπος νεφρός. Αρκετά κοινές συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών είναι οι αποφρακτικές ουροπάθειες και η κυστεοουρητική παλινδρόμηση, όπου τα ούρα παλινδρομούν στα νεφρά και προκαλούν βλάβες. Η ουρική παλινδρόμηση, ούρα δηλαδή που ρέουν από την ουροδόχο κύστη στο νεφρό, συμβαίνει όταν η βαλβίδα μεταξύ της ουροδόχου κύστης και του ουρητήρα είναι χαλαρή. Οι συγγενείς ανωμαλίες γενικότερα αφορούν το μέγεθος, τη δομή ή τη θέση των νεφρών και είναι οι εξής (NIDDK, 2010):

- Νεφρική αγενεσία: Γενετική πάθηση κατά την οποία τα βρέφη γεννιούνται με ένα μόνο νεφρό
- Νεφρική δυσπλασία: Γενετική πάθηση κατά την οποία τα βρέφη διαθέτουν και τους δυο νεφρούς, παρόλα αυτά ο ένας εκ των δύο ή και οι δυο είναι δυσπλαστικοί.
- Έκτοπος νεφρός: παιδιά που γεννιούνται με νεφρό που βρίσκεται κάτω, πάνω ή στην αντίθετη πλευρά της φυσιολογικής θέσης του

Σε γενικές γραμμές, τα παιδιά που φέρουν τις παραπάνω γενετικές παθήσεις ζουν μια φυσιολογική ζωή. Ωστόσο, η παρουσία νεφρικής αγενεσίας ή νεφρικής δυσπλασίας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου (NIDDK, 2010).

Οι **κληρονομικές παθήσεις των νεφρών** μεταδίδονται γονιδιακά στην επόμενη γενιά. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η πολυκυστική νόσος των νεφρών, όπου πολυάριθμες κύστες γεμάτες υγρό εντοπίζονται στους νεφρούς και ευθύνονται για την προοδευτική αύξηση του μεγέθους τους. Μια άλλη κληρονομική ασθένεια είναι το σύνδρομο Alport, το οποίο οφείλεται σε σημειακή μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την παραγωγή κολλαγόνου, μιας δομικής πρωτεΐνης που συμμετέχει στο σχηματισμού του νεφρικού σπειράματος. Το σύνδρομο ευθύνεται για τη δημιουργία

εστιακής σκλήρυνσης στους νεφρούς, ενώ αναπτύσσεται γενικά στην πρώιμη παιδική ηλικία και εκδηλώνεται με μεγαλύτερη δριμύτητα στα αγόρια, καθώς στο 85% των περιπτώσεων κληρονομείται με τον φυλοσύνδετο χαρακτήρα.

Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και η οξεία μετα-στρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα είναι σοβαρές νεφροπάθειες που μπορούν να εμφανιστούν σε ένα παιδί μετά από μια λοίμωξη (NIDDK, 2010). Το **αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο** είναι μια σπάνια ασθένεια που προκαλείται συνήθως από το βακτήριο *Escherichia coli* (*E. coli*) που βρίσκεται σε μολυσμένες τροφές, όπως κρέας, γαλακτοκομικά προϊόντα κ.ά. Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο αναπτύσσεται όταν τα βακτήρια *E. coli* που περνούν στον πεπτικό σωλήνα απελευθερώνουν τοξίνες που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Οι τοξίνες προκαλούν βλάβη στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων με αποτέλεσμα την συσσώρευση αιμοπεταλίων, την δημιουργία θρόμβων και την αγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία. Οι βλάβες αυτές επηρεάζουν και τα προσπειραματικά τριχοειδή του νεφρού. Τα περισσότερα παιδιά που προσβάλλονται από το βακτήριο *E.coli* εμφανίζουν έμετο, κράμπες στο στομάχι και αιματηρή διάρροια για 2 έως 3 ημέρες. Τα παιδιά που αναπτύσσουν αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο είναι χλωμά, κουρασμένα και ευερέθιστα, ενώ σε ορισμένα από αυτά προκαλείται νεφρική ανεπάρκεια (NIDDK, 2010).

Η μετα-στρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα μπορεί να εμφανιστεί μετά από προσβολή του αναπνευστικού ή του δέρματος από το βακτήριο *Streptococcus pyogenes*. Οι περισσότερες περιπτώσεις μετα-στρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας αναπτύσσονται 1 έως 3 εβδομάδες μετά την λοίμωξη. Η μετα-στρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα διαρκεί μόνο για λίγο χρόνο και η νεφρική βλάβη συνήθως αποκαθίσταται. Σε μερικές μόνο περιπτώσεις, η βλάβη στα νεφρά μπορεί να είναι μόνιμη (NIDDK, 2010).

Το **νεφρωσικό σύνδρομο** χαρακτηρίζεται από την συνύπαρξη των παρακάτω ευρημάτων (NIDDK, 2010):

- **λευκωματουρία:** Ανίχνευση υψηλών επιπέδων αλβουμίνης στα ούρα, μιας πρωτεΐνης που βρίσκεται σε αφθονία στο αίμα
- **υπερλιπιδαιμία:** Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων του αίματος

- **οίδημα:** Εμφανίζεται συνήθως στα βλέφαρα και στις ποδοκνημικές αρθρώσεις
- **υπολευκοματιναιμία:** Χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης στο αίμα

Οι συστηματικές νόσοι, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και ο σακχαρώδης διαβήτης προσβάλλουν τη λειτουργία πολλών οργάνων του σώματος, συμπεριλαμβανομένων και των νεφρών (NIDDK, 2010):

- Η νεφρίτιδα του λύκου είναι φλεγμονή των νεφρών που προκαλείται από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ένα αυτοάνοσο νόσημα.
- Ο διαβήτης οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης του αίματος και είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία μικροαγγειοπάθειας, προσβάλλοντας και τα αγγεία των νεφρών. Η νεφρική νόσος που προκαλείται από τον διαβήτη ονομάζεται διαβητική νεφροπάθεια.

Ακραία σωματικά ερεθίσματα όπως εγκαύματα, αφυδάτωση, αιμορραγία, τραυματισμός ή χειρουργική επέμβαση μπορεί να προκαλέσουν πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση, μειώνοντας κατά αυτό τον τρόπο τη ροή του αίματος προς τα νεφρά. Η χαμηλή ροή αίματος μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. (NIDDK, 2010).

2.6 Επιδημιολογικά στοιχεία νεφρικής ανεπάρκειας στα παιδιά

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από απότομη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και είναι συχνή σε παιδιά και που νοσηλεύονται σε μονάδες-εντατικής θεραπείας (Greenbaum et al., 2009). Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια στα παιδιά έχει συσχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας, ενώ παράλληλα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης και ΧΝΝ σε βάθος χρόνου (Greenbaum et al., 2009).

Η πλειοψηφία του παιδιατρικού πληθυσμού με ΤΣΧΝΝ υφίσταται εφαρμογή κάποιας μεθόδου εξωνεφρικής κάθαρσης, όπως περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση και στη συνέχεια μεταμόσχευση νεφρού. Παρόλο που το προσδόκιμο επιβίωσης των παιδιών με ΤΣΧΝΝ έχει βελτιωθεί, εν τέλει υπολογίζεται περίπου 30 φορές χαμηλότερο από αυτό των υγιών συνομηλίκων. Τα παιδιά καταλήγουν κυρίως από καρδιαγγειακά νοσήματα και λοιμώξεις και όχι τόσο συχνά από νεφρική ανεπάρκεια (Harambat et al., 2008).

Αν και ο επιπολασμός της ΤΣΧΝΝ στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι σχετικά χαμηλός, η αντιμετώπιση της ΧΝΝ παρουσιάζει σημαντικές θεραπευτικές προκλήσεις που αφορούν την διαχείριση πολλαπλών υποκείμενων νοσημάτων και συννοσηροτήτων, όπως είναι η μειωμένη γραμμική ανάπτυξη, αναπτυξιακά και νευρογνωστικά προβλήματα και καρδιαγγειακά νοσήματα (Rees, 2009; Shroff et al., 2009). Επιπλέον, η προχωρημένη ΧΝΝ στα παιδιά παρουσιάζει εξαιρετικά υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι τα παιδιά που χρειάζονται θεραπεία μεταμόσχευσης νεφρού παρουσιάζουν ποσοστό θνησιμότητας 30 φορές υψηλότερο από τα παιδιά χωρίς ΤΣΧΝΝ (Sun-Young & Marva, 2018). Επομένως, ο χαρακτηρισμός της επιδημιολογίας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι κρίσιμος για τον εντοπισμό των ομάδων εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, τον προσδιορισμό του σταδίου της νόσου και την εκτίμηση της επίδρασης των θεραπευτικών παρεμβάσεων (Sun-Young & Marva, 2018). Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί πως όλο και περισσότερα επιστημονικά ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα παιδιά επιζώντες της μονάδας εντατικής θεραπείας που έχουν υποστεί οξεία νεφρική βλάβη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (Mammen et al., 2012; Selewski et al., 2018).

Ο αυξανόμενος αριθμός πρόωρων βρεφών με χαμηλό βάρος γέννησης καθώς επίσης και η αλματώδης αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης ΧΝΝ λόγω υπερδιήθησης (Nehis, 2018). Η νεφρική βλάβη στα παιδιά συμβάλλει στην αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ΤΣΧΝΝ στην ενήλικη ζωή και επομένως είναι ζωτικής σημασίας η ανάπτυξη και η διατήρηση μιας ενημερωμένης επιδημιολογικής βάσης δεδομένων με παιδιά και εφήβους που νοσούν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Sun-Young & Marva, 2018).

Επειδή η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι συνήθως ασυμπτωματική στα αρχικά στάδια, συχνά δεν διαγιγνώσκεται. Επιπλέον, οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένου του eGFR και της πρωτεϊνουρίας δεν είναι απολύτως ακριβείς και αξιόπιστοι για διάφορους λόγους. Ένας από τους λόγους είναι ότι δεν υπάρχει μέχρι στιγμής αναλυτικό πρωτόκολλο για τον ακριβή υπολογισμό του GFR στα παιδιά. Οι τιμές του GFR στα παιδιά παρουσιάζουν μεγάλο εύρος ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το σωματικό μέγεθος, το οποίο θέτει σημαντικές προκλήσεις στη διαμόρφωση ακριβών εξισώσεων εκτίμησης GFR. Σύμφωνα με αποτελέσματα

αρκετών μελετών, οι τιμές των eGFR μπορεί να διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με την εξίσωση που χρησιμοποιείται (Calderon-Margalit et al., 2018).

Παρόλο που έχει αναδειχθεί παγκοσμίως η σημαντικότητα της τακτικής παρακολούθησης της επίπτωσης και του επιπολασμού της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε παιδιά και εφήβους, εν τούτοις υπάρχουν προβλήματα στην αναγνώριση και την καταγραφή των περιστατικών (Sun-Young & Marva, 2018).

2.7. Πρόοδος στην ταυτοποίηση των παραγόντων που προβλέπουν την ανάπτυξη-της XNN και της προόδου της

Υπέρταση

Η υπέρταση είναι μία από τις πιο συχνές συν-νοσηρότητες που πρέπει να αξιολογηθούν και να αντιμετωπιστούν στους παιδιατρικούς ασθενείς με XNN. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης του αίματος ευθύνεται για την αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης και υπερδιήθησης που εν τέλει οδηγεί σε προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης CKiD έδειξαν ότι στο 64% των παιδιατρικών ασθενών με XNN χορηγήθηκαν αντιυπερτασικά φάρμακα για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Επιπροσθέτως, συγκρίνοντας ασθενείς με μη ελεγχόμενη και ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση, οι ασθενείς της ομάδας με μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση έλαβαν μικρότερη δόση ανταγωνιστών ρενίνης-αγγειοτασίνης συγκριτικά με τους ασθενείς της ελεγχόμενης ομάδας. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς με XNN μπορεί να έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση στην κλινική, αλλά αυτή να αυξάνεται κατά την περίοδο των 24 ωρών (συγκαλυμμένη αρτηριακή υπέρταση). Οι Samuels et al. διενήργησαν μια συγχρονική μελέτη σχετικά με το πρότυπο παρακολούθησης της πίεσης του αίματος (24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης, ABPM) σε παιδιά με XNN. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι μεταξύ των 332 ασθενών της μελέτης με XNN, το 35% βρέθηκε να έχει αδιάγνωστη υπέρταση σύμφωνα με τα ευρήματα της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin converting enzyme, ACE) είχαν κατά 89% περισσότερες πιθανότητες να έχουν φυσιολογικό ABPM συγκριτικά με εκείνους που δεν λάμβαναν (Samuels et al., 2012). Όσον αφορά τους ασθενείς με αδιάγνωστη υπέρταση παρατηρήθηκε παρουσία υπερτροφία της αριστερής κοιλίας στον ίδιο βαθμό με τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη υπέρταση.

Για το σκοπό αυτό, οι ανταγωνιστές της ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ACE-I ή ARB) πρέπει να λογίζονται ως θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής σε παιδιά που νοσούν με ΧΝΝ και εμφανίζουν υπέρταση. Επίσης, η 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της υπέρτασης σε παιδιά με ΧΝΝ.

Ο στόχος για τη βέλτιστη τιμή της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά με ΧΝΝ εξετάστηκε σε τυχαιοποιημένη μελέτη με τίτλο «Επίδραση του αυστηρού ελέγχου της αρτηριακής πίεσης μέσω της χορήγησης αναστολέων ACE στην εξέλιξη της ΧΝΝ σε παιδιατρικούς ασθενείς», γνωστή και ως «δοκιμή ESCAPE». Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι ο εντατικός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης προσφέρει σημαντικό όφελος στην επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ σε παιδιά (Pirojsakul, 2015). Συνολικά, στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 385 παιδιά ηλικίας 3-18 ετών με τιμές eGFR 15-80 ml /min / 1,73 m². Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε ομάδες με τυχαίο τρόπο και υποβλήθηκαν σε εντατικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (μέσος όρος 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης κάτω από το 50ο εκατοστημόριο) ή σε συμβατικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (μέσος όρος 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης μεταξύ 50ου-95ου εκατοστημορίου). Η παρεμβατική θεραπεία και στις δύο ομάδες ήταν η ραμιπρίλη με δόση 6 mg/m²/ημέρα. Τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, εκτός των ανταγωνιστών της ρενίνης-αγγειοτασίνης, προστέθηκαν έτσι ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της αρτηριακής πίεσης σε κάθε ομάδα. Μετά από παρακολούθηση 5 ετών, μόνο το 29,9% των ασθενών της ομάδας του εντατικού ελέγχου της αρτηριακής πίεσης έφτασε στο τελικό σημείο (προχώρησε στο στάδιο ΧΝΝ 5 ή 50% μείωση του GFR) συγκριτικά με το 41,7% στην ομάδα του συμβατικού ελέγχου της αρτηριακής πίεσης (Pirojsakul, 2015). Η προστατευτική δράση της ελάττωσης της πίεσης του αίματος είναι ανεξάρτητη από τη χρήση ανταγωνιστών ρενίνης-αγγειοτασίνης. Παρόλα αυτά, τα ευρήματα της μελέτης δεν είναι έως τώρα επικυρωμένα με πραγματοποίηση περιστασιακών μετρήσεων αρτηριακής πίεσης. Σε ερευνητικό επίπεδο, αναμένεται να διερευνηθεί περαιτέρω η επίδραση άλλων αντι-υπερτασικών φαρμάκων που στοχεύουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην εξέλιξη της ΧΝΝ, όπως είναι ο υποδοχέας αγγειοτενσίνης ή οι αποκλειστές ρενίνης (Pirojsakul, 2015).

Πρωτεϊνουρία

Η παρουσία πρωτεϊνουρίας έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται σημαντικά με την εξέλιξη της ΧΝΝ στον ενήλικο πληθυσμό. Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη μελέτη για την επίδραση της διατροφής με χαμηλή πρωτεΐνη στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν παρατηρήθηκε κανένα όφελος από της διατροφή χαμηλή σε πρωτεΐνη όσον αφορά την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ στον παιδιατρικό πληθυσμό. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η παρουσία πρωτεϊνουρίας αποτελούσε έναν από τους προγνωστικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Όπως και στη μελέτη των ενηλίκων έτσι και στην περίπτωση των παιδιών που είχαν σπειραματικής αιτίας ΧΝΝ, η θεραπεία με ανταγωνιστή της ρενίνης-αγγειοτενσίνης ευθύνεται για την μείωση των επιπέδων πρωτεϊνών στα ούρα. Επιπροσθέτως, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα έως και 2 φορές υψηλότερα επίπεδα βασικής πρωτεϊνουρίας σχετίζονται με ταχύτερο ρυθμό ελάττωσης του GFR περίπου 0,3 ml/min/1,73 m² το χρόνο στη μη - σπειραματικής αιτίας ΧΝΝ. Συνεπώς, η θεραπεία με ανταγωνιστή ρενίνης-αγγειοτενσίνης θα ήταν αναγκαία για παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ ώστε να επιβραδυνθεί η ελάττωση του GFR (Sharma et al., 2013).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Omoloja et al. όπου πρόσφατα ανέφεραν την επίδραση της έκθεσης στον καπνό στη μελέτη για CKiD. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που εκτίθενται στον καπνό είχαν υψηλότερη αναλογία πρωτεΐνης /κρεατινίνης ούρων συγκριτικά με την ομάδα που δεν εκτέθηκε σε καπνό. Η έκθεση στον καπνό επιβεβαιώθηκε από την παρουσία υψηλότερων επιπέδων κοτινίνης στα ούρα (μεταβολίτης της νικοτίνης) στην ομάδα που εκτέθηκε στον καπνό. Παρόλα αυτά, ο τρόπος με τον οποίο η έκθεση στον καπνό επιδρά στην παθογένεση και την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στη μελέτη αυτή δεν ήταν εξακριβωμένος (Omoloja et al., 2013). Το 2007, οι Jaimes et al. υπέδειξαν ότι η νικοτίνη επάγει τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων (επιθηλιακά κύτταρα που συγκροτούν το «σκελετό» του σπειράματος) μέσω της αλληλεπίδρασής της με τους νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης. Επιπλέον, η νικοτίνη αυξάνει την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και συνεπώς ευθύνεται για την ανάπτυξη φλεγμονής στο μεσάγγειο (Jaimes et al., 2007)

Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες οφείλεται στην ανισορροπία μεταξύ του ρυθμού παραγωγής και αποικοδόμησης των ROS. Υπό κανονικές συνθήκες, οι ROS (στις οποίες περιλαμβάνονται διάφορες ενώσεις όπως τα ανιόντα υπεροξειδίου και το υπεροξείδιο του υδρογόνου) μπορεί να επιταχύνουν την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Έχει παρατηρηθεί ότι οι φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και οι κυτταροκίνες σημειώνουν αύξηση με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, υποδηλώνοντας ότι η ΧΝΝ επάγεται από χαμηλού βαθμού φλεγμονή (low – grade inflammation). Πληθώρα παραγόντων εμπλέκονται στην ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διαδικασίας, συμπεριλαμβανομένου και του οξειδωτικού στρες (Sharma et al., 2013).

Προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης και κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ

Η νεφρογένεση επιτελείται μέχρι και την 36η εβδομάδα κύησης. Παρόλο που η σπειραματογένεση εξακολουθεί να λαμβάνει χώρα σε πρόωρα βρέφη μετά τον τοκετό, πολλά από τα σπειράματα που προκύπτουν είναι ανώριμα, ανώμαλης μορφολογίας και μη λειτουργικά. Η μελέτη των Mañalich et al. έδειξε ότι τόσο η προωρότητα όσο και το χαμηλό βάρος των νεογνών σχετίζεται ισχυρά με τον αριθμό και το μέγεθος των σπειραμάτων, με αποτέλεσμα να προκαλείται υπερ-διήθηση, πρωτεϊνουρία και μακροπρόθεσμα ΧΝΝ (Mañalich et al., 2000).

Αναιμία

Η αναιμία αποτελεί μια κοινή συν-νοσηρότητα στην παιδιατρική ΧΝΝ. Τα αποτελέσματα της έκθεσης του NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) για το 2010 υποδεικνύουν ότι το 73% των παιδιών με ΧΝΝ τρίτου σταδίου, το 87% τέταρτου σταδίου και το 93% των παιδιών με ΧΝΝ τελικού σταδίου ήταν αναιμικά (Atkinson et al., 2011). Έχει αποδειχθεί ότι η αναιμία σχετίζεται με τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο. Πιο συγκεκριμένα, στην έκθεση του NAPRTCS διερευνήθηκαν 2.779 παιδιά με ΧΝΝ και διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με χαμηλές τιμές αιματοκρίτη (< από 33%) είχαν 55% περισσότερες πιθανότητες να νοσηλευτούν συγκριτικά με τους μη αναιμικούς ασθενείς (Atkinson et al., 2011). Στις αιτίες εμφάνισης αναιμίας σε παιδιά με ΧΝΝ περιλαμβάνονται η ανεπάρκεια σιδήρου, η απώλεια αίματος, η ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης και η αναιμία χρόνιας νόσου. Οι παραπάνω παράγοντες επιδρούν σε διαφορετικά στάδια της ΧΝΝ. Η σιδηροπενία είναι η κύρια αιτία αναιμίας στο αρχικό στάδιο της ΧΝΝ,

ενώ αντίθετα η ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης είναι η βασική αιτία στο τελευταίο στάδιο. Οι Baracco et al. διεξήγαγαν έρευνα σε 50 παιδιά με XNN και διαπίστωσαν ότι το 25% των ασθενών δεύτερου σταδίου και το 55,5% των ασθενών με τρίτου σταδίου XNN είχαν ανεπάρκεια σιδήρου που ορίζεται από χαμηλό κορεσμό τρανσφερίνης (20%) και χαμηλά για την ηλικία επίπεδα φερριτίνης ορού (Baracco et al., 2011). Επομένως, οι παιδιατρικοί ασθενείς με XNN και με αναιμία θα πρέπει να αποκαταστήσουν τα επίπεδα σιδήρου πριν από την έναρξη χορήγησης του παράγοντα διέγερσης της ερυθροποιητίνης (ESA). Η KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) δημοσίευσε το 2013 νέα σύσταση σχετικά με τα επιθυμητά επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN. Η αναιμία χαρακτηρίζεται από συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης <11,0 g/dl σε παιδιά 5-12 ετών και <12 g/dl σε παιδιά 12-15 ετών. Γενικότερα, στα παιδιά με XNN είναι απαραίτητο να χορηγηθεί κατά την έναρξη της θεραπείας μεγαλύτερη δόση ESA (200-300 μονάδες/Kg/εβδομάδα) συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς με XNN (100-150 μονάδες/Kg/εβδομάδα) (Atkinson et al., 2011). Παρόλα αυτά, δεν συνιστάται η αυξημένη δοσολογία ESA για επίπεδα αιμοσφαιρίνης υψηλότερα από 13 g/dl, καθώς σε αυτές τις τιμές παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων στον ενήλικο πληθυσμό. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επί του παρόντος επιστημονικά ευρήματα που να εστιάζουν σε δεδομένα από παιδιατρικούς ασθενείς (Atkinson et al., 2011). Στους ασθενείς που απαιτείται η χορήγηση υψηλότερης δόσης ESA θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος για απώλεια αίματος, ανεπάρκεια σιδήρου, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ανάπτυξη φλεγμονής από συνοδό νόσημα κ.λπ. Ο έλεγχος για ανεπάρκεια βιταμίνης D πρέπει επίσης να περιλαμβάνεται στη διάγνωση, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η αποκατάσταση της ανεπάρκειας βιταμίνης D μειώνει την απαιτούμενη δοσολογία ESA σε παιδιά με XNN (Atkinson et al., 2011).. Η εψιδίνη είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται από το ήπαρ και οι τιμές της είναι αυξημένες σε παιδιατρικούς ασθενείς με XNN. Αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης ημικιδίνης αναστέλλουν την εντερική απορρόφηση του σιδήρου και την αποδέσμευσή του από την αποθηκευτική του μορφή μέσω της αναστολής της φεροπορτίνης. Έχει παρατηρηθεί επιπλέον ότι τα υψηλά επίπεδα ημικιδίνης σχετίζονται με μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με χαμηλό GFR. Παρόλο που η επιδίνη ορού βρέθηκε να μειώνεται με την αιμοκάθαρση ή τη χορήγηση του παράγοντα διέγερσης ερυθροποιητίνης (ESA), εν τούτοις δεν έχει μελετηθεί ποτέ έως τώρα η επίδραση της θεραπείας μείωσης της ημικιδίνης στη

συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και στην εξέλιξη της αναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ως εκ τούτου, η εψιδίνη αποτελεί έναν πιθανό φαρμακολογικό στόχο για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, όπως υποστηρίζεται και από δεδομένα μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας. Αναλυτικότερα, σε μελέτες σε πειραματόζωα με επαγόμενη με αδενίνη αναιμία παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση του LDN-193189 (παράγοντας μείωσης της εψιδίνης) οδήγησε σε μείωση των επιπέδων του ηπατικού mRNA της εψιδίνης και αυτό είχε σαν αποτέλεσμα την αποδέσμευση του αποθηκευμένου σιδήρου στο πλάσμα και την αύξηση της περιεκτικότητας των δικτυοκυττάρων σε αιμοσφαιρίνη (Sun et al., 2013)

Η επιθυμητή αναπλήρωση των αποθεμάτων σιδήρου αντιστοιχεί σε 20-30% ποσοστό κορεσμού της τρανσφερίνης, ούτως ώστε να επιτευχθεί η διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης στο εύρος 11-12 g/dl. Για την επίτευξη του στόχου αυτού, η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου από στόματος μπορεί να μην επαρκεί εξαιτίας της σχετικής δυσασπορόφησης Fe στη ΧΝΝ. Πρόσφατα κυκλοφόρησαν εμπορικά σκευάσματα σιδήρου (Ferric Citrate και Sucroferric Oxyhydroxide) που επιτελούν διττή λειτουργία, καθώς αναπληρώνουν τα επίπεδα σιδήρου μειώνοντας παράλληλα τα επίπεδα φωσφορικών. Τα πρωταρχικά αποτελέσματα έδειξαν ότι ο κιτρικός σίδηρος είναι ανώτερος στην αναπλήρωση των επιπέδων σιδήρου, όμως οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από αλουμίνιο λόγω του κιτρικού άλατος (Gupta et al., 2014)

Καρδιαγγειακά νοσήματα

Τα παιδιά με ΧΝΝ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι Parekh et al. έδειξαν ότι τα παιδιά με ΧΝΝ που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση είχαν ποσοστό καρδιακού θανάτου τόσο υψηλό όσο 20 στους 1.000 ασθενείς ανά έτος (Parekh et al., 2002). Η αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας στους ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ σχετίστηκε με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η φύση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στα παιδιά είναι διαφορετική από αυτήν των ενηλίκων. Στους ενήλικες, η στεφανιαία νόσος και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι πιο διαδεδομένες καρδιαγγειακές νόσοι, ενώ στα παιδιά αντίστοιχα είναι η καρδιομυοπάθεια και η αρρυθμία. Πρόσφατα, τα αποτελέσματα της μελέτης CKiD υπέδειξαν ότι οι παιδιατρικοί ΧΝΝ ασθενείς με υπέρταση είχαν μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού και αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, όπου και τα δύο ευρήματα αποτελούν

ενδείξεις υπερβολικής δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Parekh et al., 2002).

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί επίσης έναν αρκετά κοινό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι Saland et al. παρατήρησαν ότι το 45% των παιδιατρικών ΧΝΝ ασθενών είχαν δυσλιπιδαιμία (Saland et al., 2010). Η χαμηλή τιμή GFR, το αυξημένο σωματικό βάρος και η παρουσία πρωτεϊνουρίας σχετίζονταν σημαντικά με ανώμαλα επίπεδα λιπιδίων. Το πάχος του καρωτιδικού έσω μέσου χιτώνα (cIMT) είναι ένας άλλος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων. Οι Brady et al. παρατήρησαν ότι το πάχος του cIMT ήταν μεγαλύτερο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ συγκριτικά με τους υγιείς συνομηλίκους. Τα αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση συνδέονται ισχυρά με το πάχος του cIMT. Για το λόγο αυτό, οι ερευνητές της μελέτης CKiD προτείνουν προληπτικό έλεγχο των παιδιατρικών ΧΝΝ ασθενών για δυσλιπιδαιμία, ιδίως εκείνων που έχουν υψηλό ΔΜΣ, χαμηλότερη τιμή GFR και παρουσία πρωτεϊνουρίας (Brady et al, 2012).

Ανάπτυξη

Η καθυστερημένη γραμμική ανάπτυξη είναι μια καλά μελετημένη και κοινή επιπλοκή του ΧΝΝ. Η αιτιολογία της καθυστερημένης ανάπτυξης είναι πολυπαραγοντική. Στην παιδιατρική ΧΝΝ, η λειτουργία του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης συνήθως διατηρείται ακεραία. Παρόλα αυτά, σε μεταγενέστερα στάδια της ΧΝΝ παρατηρείται χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) λόγω των αυξημένων επιπέδων της πρωτεΐνης 3 που συνδέεται με τον ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα (IGFBP3) και άλλων δεσμευτικών πρωτεϊνών. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην καθυστερημένη ανάπτυξη των παιδιών με ΧΝΝ είναι η αυξημένη απέκκριση πρωτεϊνών, η μεταβολική οξέωση, η μειωμένη πρωτεϊνική και θερμιδική πρόσληψη, η νεφρική οστεοδυστροφία και η λήψη φαρμάκων όπως για παράδειγμα τα στεροειδή. Αξίζει να αναφερθεί ότι από το τρίτο έως και το πέμπτο στάδιο της ΧΝΝ, η καθυστερημένη γραμμική ανάπτυξη παρουσιάζεται λόγω της αντίστασης στην αυξητική ορμόνη παρά στην ανεπάρκεια αυτής. Μερικοί προτεινόμενοι μηχανισμοί αντίστασης στη δράση της αυξητικής ορμόνης είναι η μειωμένη πυκνότητα των υποδοχέων της αυξητικής ορμόνης στα όργανα-στόχους, τα μειωμένα επίπεδα της σηματοδοτικής Janus κινάσης, και τα μειωμένα επίπεδα ελεύθερου IGF-1 λόγω αυξημένων επιπέδων IGF – συνδετικών

πρωτεϊνών. Το 2006, οι Seikaly et al. αξιολόγησαν τα δεδομένα από το μητρώο εγγραφής NAPRTCS 5.615 παιδιών ηλικίας έως 21 ετών, με στόχο τον εντοπισμό παραγόντων που σχετίζονται με βραχύ ανάστημα σε παιδιά με XNN. Διαπιστώθηκε ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς (>12 ετών), οι ασθενείς με τιμές $GFR > 50 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$, μαύροι ασθενείς και ασθενείς με εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση είχαν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν βραχύ ανάστημα (Seikaly et al., 2006). Επιπλέον, η αναιμία αποτέλεσε έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για χαμηλό ανάστημα. Η οξέωση, τα επίπεδα φωσφόρου, ασβεστίου, λευκωματίνης και παραθορμόνης ήταν κακοί προγνωστικοί παράγοντες για το βραχύ ανάστημα (Seikaly et al, 2006). Οι Greenbaum et al. ταυτοποίησαν το χαμηλό βάρος γέννησης (<2500 γραμμάρια και <10ο εκατοστημόριο για την ηλικία κύησης) ως νέο παράγοντα κινδύνου σε παιδιά με ήπια έως μέτρια XNN, ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία (Greenbaum et al., 2011).

Οι φαρμακολογικές δόσεις της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης (rhGH) είναι δυνατόν να συμβάλλουν στη βελτίωση της γραμμικής ανάπτυξης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να προσδιοριστεί η ηλικία οστών του καρπού. Σύμφωνα με δεδομένα του μητρώου NAPRTCS φάνηκε ότι η μακροχρόνια θεραπεία με rhGH πολλαπλασιάζει το ρυθμό αύξησης του ύψους για τουλάχιστον 2,5 χρόνια, ήταν καλά ανεκτή, δεν επηρέασε το ρυθμό εξέλιξης της XNN και δεν είχε καμία επίδραση στον ΔΜΣ. Οι Mahan et al. κατασκεύασαν καμπύλες ανάπτυξης από την Εθνική Συνεργατική Μελέτη Ανάπτυξης της Genentech για την αξιολόγηση απόκρισης του ασθενούς κατά το πρώτο έτος της θεραπείας και πρότειναν ότι ο ρυθμός αύξησης του ύψους – 1 μονάδα τυπικής απόκλισης κάτω από το μέσο όρο χαρακτηρίζεται ως ανεπαρκής απόκριση (Mahan et al. 2010). Σύμφωνα με τις οδηγίες του KDOQI η συνιστώμενη δόση rhGH είναι $0,05 \text{ mg/Kg / ημέρα}$ ή $30 \text{ IU/m}^2/\text{εβδομάδα}$ ως υποδόρια ένεση με ταυτόχρονη στενή παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης και αλκαλικής φωσφατάσης. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Akchurin et al. για την εξέταση της τήρησης και της ανάπτυξης των φαρμάκων διαπιστώθηκε ότι η μη τήρηση των προτεινόμενων επιπέδων κατά τη χρήση της rhGH συσχετίστηκε με χαμηλότερο ρυθμό ανάπτυξης σε παιδιά με XNN (Akchurin et al., 2017).

XNN - Διαταραχή των μετάλλων και οστών

Η XNN ευθύνεται για διαταραχές του μεταβολισμού των μετάλλων των οστών με επακόλουθες επιπτώσεις στη σκελετική και καρδιαγγειακή βιολογία. Σε προχωρημένο στάδιο της XNN εμφανίζεται δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός λόγω της ανεπάρκειας της 1,25 - διϋδροξυβιταμίνης D (1,25 (OH) 2D) και της υπερφωσφαταιμίας με αποτέλεσμα τον ανώμαλο σχηματισμό του οστού και την ανοργανοποίηση. Ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF23) είναι μια ορμόνη που προέρχεται από τα οστά η οποία αναστέλλει την επαναπορρόφηση του φωσφόρου και τη σύνθεση της 1,25 (OH) 2D. Η συγκέντρωση του FGF23 στην κυκλοφορία παρατηρείται σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με XNN και σχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης. Ο FGF23 ρυθμίζει τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό και ελαττώνει τα επίπεδα 1,25 (OH) 2D όταν η XNN είναι σε πρώιμο στάδιο, δημιουργώντας έτσι μια παθολογική αλληλουχία συμβάντων που οδηγούν στην εμφάνιση του υπερπαραθυρεοειδισμού, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την έκκριση παραθυρεοειδούς ορμόνης. Οι Portale et al. εξακρίβωσαν ότι τα επίπεδα FGF23 στον ορό αποτελούν την πρώτη ένδειξη διαταραχής του μεταβολισμού των μετάλλων και τα επίπεδά του είναι υψηλότερα σε νεφρικές νόσους σπειραματικής αιτίας. Τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό, προσαρμοσμένα ανάλογα με την ηλικία, ήταν πολύ χαμηλότερα στους ασθενείς με τιμές GFR 60-69 ml / min ανά 1,73 m², αλλά στη συνέχεια αυξήθηκαν παράλληλα με τον FGF23, καθώς η τιμή GFR μειώθηκε. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η επαγωγή της αγγειακής ασβεστοποίησης ξεκινά στο πρώιμο νορμο-φωσφαταιμικό στάδιο της XNN, με την ταυτόχρονη ελάττωση του αγγειακού Klotho και την αυξημένη έκκριση FGF23 (Donate-Correa et al., 2012). Αποτελέσματα μελετών για το αγγειακό σύστημα στην XNN υποδεικνύουν την παρουσία οστεοβλαστικής διαφοροποίησης στα αγγειακά τοιχώματα, δείχνοντας έτσι ότι ο ουραιμικός ορός και τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου διεγείρουν την οστεοβλαστική διαφοροποίηση των ασβεστοποιημένων αγγειακών κυττάρων και των λείων μυικών κυττάρων. Οι αγγειακές ασβεστοποιήσεις που λαμβάνουν χώρα στο ουραιμικό περιβάλλον εντοπίζονται κυρίως στον αγγειακό χιτώνα σε αντίθεση με τις ασβεστοποιήσεις των αθηροσκληρωτικών πλακών που αναπτύσσονται με το πέρασμα της ηλικίας στον αγγειακό αυλό (Lu et al., 2017) . Δεδομένα από τους Faul et al. απέδειξαν ότι τα χρόνια αυξημένα επίπεδα FGF23 επιδρούν άμεσα στην παθογένεση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μέσω ενός ανεξάρτητου μηχανισμού (Faul et al. 2011). Διενεργείται εκτεταμένη έρευνα για το

εάν ο FGF23 είναι ένας τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου που μπορεί να μεταφραστεί στα πλαίσια μίας πρότερης κλινικής αντιμετώπισης του διαταραγμένου μεταβολισμού των μετάλλων στο ΧΝΝ.

ΧΝΝ-Νευρογνωστικές επιπτώσεις

Η ευπάθεια του κεντρικού νευρικού συστήματος στην ατροφία, η ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας σε μελέτες ηλεκτροφυσιολογίας και συγκεκριμένα γνωστικά ελλείμματα αποτελούν συνήθη ευρήματα σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μια αναφορά της βασικής νευρογνωστικής λειτουργίας υπέδειξε ότι το 21% έως το 40% των ασθενών που έλαβαν μέρος είχαν τουλάχιστον μία μονάδα τυπικής απόκλισης κάτω από την μέση τιμή αναφοράς σχετικά με τις μετρήσεις του πηλίκου νοημοσύνης, του ακαδημαϊκού επιτεύγματος, της εστίασης προσοχής και της εκτελεστικής λειτουργίας (Hooper et al., 2011). Οι υψηλότερες τιμές GFR, όπως αυτές προσδιορίστηκαν με την σκιαγραφική ουσία iohexol, συνδέονται με καλύτερη απόδοση σε δοκιμασίες εκτελεστικής λειτουργίας. Οι συμμετέχοντες που είχαν αυξημένη πρωτεϊνουρία (πρωτεΐνη ούρων /κρεατινίνη > 2) συγκέντρωσαν χαμηλότερη βαθμολογία στο λεκτικό IQ, στο IQ πλήρους κλίμακας και στην εστίαση προσοχής συγκριτικά με κείνους που δεν εμφάνισαν πρωτεϊνουρία. Τα παιδιά με ΧΝΝ δεν αποδίδουν ιδιαίτερα καλά σε τυποποιημένα τεστ νοημοσύνης και ακαδημαϊκού επιτεύγματος συγκριτικά με τους υγιείς συνομηλίκους. Παράλληλα με τη συσχέτιση της απόδοσης στο τεστ και των τιμών GFR εξετάστηκαν και άλλοι παράμετροι, συμπεριλαμβανομένης της μητρικής εκπαίδευσης, του εισοδήματος των νοικοκυριών, του IQ, της αρτηριακής πίεσης και του πρόωρου τοκετού. Παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΧΝΝ, η διάρκεια της νόσου και όχι η εκτιμώμενη τιμή GFR συσχετίστηκε με μειωμένη εστίαση της προσοχής και ανασταλτικό έλεγχο (Hooper et al., 2011).

Χάρη στις τρέχουσες φαρμακολογικές εξελίξεις, τα παιδιά με ΧΝΝ επιβιώνουν έως την ενηλικίωση. Υπήρξε μια αύξηση στην ανάπτυξη και τη χρήση μέτρων για παιδιά που σχετίζονται με την υγεία ως εργαλείο για να αξιολογηθούν οι υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης και συνάμα ως προσπάθεια βελτίωσης της υγείας και της ευεξίας των ασθενών. Στην πρώτη μελέτη που αφορούσε την αξιολόγηση της κατάθλιψης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ που ζουν στις ΗΠΑ και σε μία μεγαλύτερη μελέτη για την καταγραφή των κλινικών και δημογραφικών παραγόντων που σχετίζονται με την κατάθλιψη στον πληθυσμό αυτό, οι Kogon et al.

παρατήρησαν ότι ένα υψηλό ποσοστό παιδιών με ΧΝΝ είναι καταθλιπτικά και ότι εκείνα με διάγνωση νεφρικής νόσου για >3 χρόνια και εκείνα με ΧΝΝ στάδιο 3 μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα (Pirojsakul et. Al, 2015; Kogon et al.2013).

2.8 Ενδεικτικές θεραπείες

Τόσο η αιμοκάθαρση όσο και η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελούν θεραπευτικές μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε παιδιά με τελικού σταδίου ΧΝΝ. Η αιμοκάθαρση ως θεραπευτική μέθοδος εμπεριέχει προκλήσεις για τα παιδιά μικρότερης ηλικίας λόγω ανατομικών δυσκολιών που μπορεί να υπάρχουν όσον αφορά την αγγειακή πρόσβαση και το χαμηλότερο όγκο πλάσματος. Τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα υποδεικνύουν ότι η περιτοναϊκή κάθαρση συμβάλλει στη βελτίωση του ρυθμού ανάπτυξης και σε καλύτερη ποιότητα ζωής ενώ παράλληλα αποτελεί πιο συμφέρουσα μέθοδο θεραπείας από πλευράς κόστους συγκριτικά με την αιμοκάθαρση (Sharma et. al, 2013). Γενικότερα, το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιατρικών ασθενών υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση πριν από τη μεταμόσχευση (περίπου 39%) συγκριτικά με την αιμοκάθαρση (περίπου 29%). Το ποσοστό επιβίωσης 5 έτη μετά από νεφρική μεταμόσχευση σε παιδιά ανέρχεται στο 91,7% συγκριτικά με 78,6% με αιμοκάθαρση και 80,6 % με περιτοναϊκή κάθαρση (Sharma et. al, 2013). Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψιν τα εξαιρετικά αποτελέσματα της μεταμόσχευσης στο ποσοστό επιβίωσης, η πλειοψηφία των παιδιών ΧΝΝ τελικού σταδίου παραπέμπονται για μεταμόσχευση, σε αντίθεση με τους ενήλικες ασθενείς όπου μόνο το 16% του πληθυσμού που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση παραπέμπεται για μεταμόσχευση. Επιπλέον, η πλειοψηφία των ειδικών μονάδων προχωρά σε μεταμόσχευση νεφρού όταν η υπολειμματική νεφρική λειτουργία επιδρά αρνητικά στην ανάπτυξη των παιδιών. Γενικότερα, το ποσοστό επιβίωσης του μοσχεύματος ύστερα από προληπτική μεταμόσχευση είναι σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με τη μεταμόσχευση σε παιδιά που είναι εξαρτώμενα από αιμοκάθαρση (Sharma et. al, 2013).

Το 2010, στο μητρώο NAPRTCS καταγράφηκαν 11.603 νεφρικές μεταμοσχεύσεις σε 10.632 ασθενείς. Η μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιείται συχνότερα σε περιπτώσεις: υποπλαστικών και δυσπλαστικών νεφρών (σε περίπου 15,8%) και ακολουθούν οι περιπτώσεις της αποφρακτικής ουροπάθειας (15,3%) και της εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (11,7%) (Sharma et.al, 2013).

Η μεταμόσχευση αντενδείκνυται όταν υφίστανται ενεργές λοιμώξεις (πρόσφατες ή ανεξέλεγκτες), κακοήθεια, ασυμβατότητα των αντιγόνων της ομάδας ABO, θετικά διασταυρούμενη λεμφοκυτταροτοξική αντιστοίχιση, προοδευτικές νευρολογικές διαταραχές και συστημική ανεπάρκεια. Πιο αναλυτικά, οι σχετικές αντενδείξεις για μεταμόσχευση περιλαμβάνουν ιστορικό κακοήθειας συμπεριλαμβανομένου και του όγκου του Wilm, μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας B ή C, ηλικία κάτω των 6 μηνών, σοβαρή διανοητική καθυστέρηση και ισχυρή πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος (Sharma et.al, 2013). Η μεμονωμένη ήπια πνευματική καθυστέρηση δεν λαμβάνεται υπόψη στις αντενδείξεις, επειδή μπορεί να επέλθει αργότερα σημαντική γνωσιακή βελτίωση σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε αρκετές περιπτώσεις εφαρμόζεται συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού. Η ανάλυση των δεδομένων του μητρώου United Network for Organ Sharing αποκαλύπτει ότι το 6,0% όλων των συνδυασμένων μεταμοσχεύσεων ήπατος-νεφρού που πραγματοποιήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες μεταξύ 1998 και 2006 πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά (Jaimeson et al., 2005). Οι πιο συχνές ενδείξεις ήταν πρωτοπαθής υπεροξαλουρία τύπου 1, αυτοσωματική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφρική νόσος και πρωτοπαθής ηπατική νόσος με μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη (Jaimeson et al., 2005; Millan et al., 2003). Στις λοιπές ενδείξεις περιλαμβάνονται η συγγενής συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της νόσου Caroli, οι μεταβολικές παθήσεις των νεφρών για τις οποίες η μεταμόσχευση ήπατος επέδειξε ανεπάρκεια ενζύμου (μεθυλμαλονική οξυναιμία, άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο) και μεταβολικές παθήσεις που προσβάλλουν και τα δύο όργανα (ανεπάρκεια άλφα-1 αντιτρυψίνης, τυροσιναιμία). Σε πολλές περιπτώσεις παρατηρήθηκε εξαιρετική κλινική έκβαση, με ευνοϊκότερα αποτελέσματα σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση για λιγότερο από 5 χρόνια και των οποίων η συνολική κατάσταση της υγείας τους ήταν καλή (Jaimeson et al., 2005). Όταν συγκρίνονται συνδυασμένες ή διαδοχικές μεταμοσχεύσεις ήπατος-νεφρού, φαίνεται ότι οι συνδυασμένες μεταμοσχεύσεις συνδέονται με βελτιωμένη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νεφρική λειτουργία (Sharma et.al, 2013)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 :Η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση νεφρού συνιστά τη βασική θεραπεία για παιδιά που νοσούν με ΧΝΝ τελικού σταδίου, καθώς συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της σωματικής ανάπτυξης και της ψυχοκοινωνικής εξέλιξης. Επιπλέον, περιορίζεται σημαντικά η ανάγκη για εφαρμογή αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης. Η μεταμόσχευση κρίνεται απαραίτητη μέσα σε 18 έως 24 μήνες όταν οι τιμές του GFR είναι $<10-15$ ml/min/1,73m² και παρατηρούνται σοβαρές επιπλοκές εξαιτίας της νόσου, όπως είναι η καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης των παιδιών (Αντωνιάδης, χ.χ.).

Στην πλειονότητα των παιδιατρικών μεταμοσχεύσεων, τα μοσχεύματα προέρχονται από ενήλικες δότες. Εξαιτίας όμως του μεγέθους του μοσχεύματος, συστήνεται το παιδί να έχει βάρος κατά τη μεταμόσχευση >20 κιλά. Σε λήπτες με βάρος μικρότερο των 20 κιλών, τοποθετείται στη δεξιά πλευρά της περιτοναϊκής κοιλότητας πίσω από το δεξιό κόλον, αναστομώνοντας τη νεφρική αρτηρία στην περιφερική αορτή και τη φλέβα στην κάτω κοίλη φλέβα (Αντωνιάδης, χ.χ.).

Αξίζει να αναφερθεί πως η πρώτη επιτυχημένη παιδιατρική μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιήθηκε το 1966 και έκτοτε η κλινική έκβαση βελτιώθηκε δραματικά, με αποτέλεσμα η μεταμόσχευση νεφρού να θεωρείται ως η πλέον ενδεδειγμένη θεραπεία για παιδιά με ΤΣΧΝΝ. Στις ΗΠΑ, πραγματοποιούνται περίπου 800 μεταμοσχεύσεις νεφρού ετησίως σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η παιδιατρική μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα μεταμόσχευσης εξαιτίας των πολύπλοκων χειρουργικών τεχνικών που επιτελούνται και για την εξέταση των μεταβολικών, ανοσολογικών και φυσιολογικών παραγόντων. Εν ολίγοις είναι απαραίτητη η παρουσία διεπιστημονικής ομάδας που θα απαρτίζεται από χειρουργούς μεταμόσχευσης, αναισθησιολόγους, παιδονεφρολόγους και ουρολόγους ενώ παράλληλα θα στελεχώνεται και από ψυχολόγους, νοσηλευτικό προσωπικό με εμπειρία στα παιδιά και κοινωνικούς λειτουργούς (Sharma et. al, 2013).

3.1. Ενδείξεις για μεταμόσχευση

Όταν απαιτείται θεραπεία αντικατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ~~νεφρού~~, μπορεί να εξεταστεί η μεταμόσχευση νεφρού. Ωστόσο, σε παιδιά, μπορεί να απαιτείται αιμοκάθαρση πριν από τη μεταμόσχευση, έτσι ώστε οι θρεπτικές και μεταβολικές συνθήκες να μπορούν να βελτιστοποιηθούν και το παιδί να μπορεί να σταθεροποιηθεί εν αναμονή ενός κατάλληλου δότη. Η Παιδιατρική Επιτροπή της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρών Μεταμόσχευσης παραθέτει τις ενδείξεις για μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά:

- Ουραιμία που δεν ανταποκρίνεται στην τυπική θεραπεία.
- Καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη και ευεξία λόγω του περιορισμού της συνολικής πρόσληψης θερμίδων.
- Καθυστερημένη ψυχοκοινωνική εξέλιξη
- Υπερβολαιμία (αυξημένος όγκος σωματικών υγρών)
- Υπερκαλιαιμία
- Μεταβολική οστική νόσος που προκαλείται από νεφρική οστεοδυστροφία

Σε αρκετές μονάδες παιδιατρικής μεταμόσχευσης συστήνεται το βάρος του λήπτη να είναι μεγαλύτερο από 10 kg ούτως ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σχηματισμού αγγειακών θρόμβων αίματος και να μπορούν να φιλοξενήσουν μεγαλύτερα μοσχεύματα από ενήλικους δότες (Hebert et.al, 2017). Στα παιδιά παρατηρείται αυξημένη πιθανότητα υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου σε περιπτώσεις όπως η

εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο και για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να έχει προσδιοριστεί η αιτία της ΤΣΧΝΝ πριν την μεταμόσχευση. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος είναι οι κύριες αιτίες της νεφρικής νόσου στα παιδιά. Οι υποκατηγορίες των ανωμαλιών αυτών, όπως είναι οι απλαστικοί, υποπλαστικοί και δυσπλαστικοί νεφροί (15,8%), εξακολουθούν να είναι το βασικότερο διαγνωστικό κριτήριο, ακολουθούμενο από την αποφρακτική ουραιμία (15,3%). Η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία επίκτητης νεφρικής νόσου και παραμένει η τρίτη συνηθέστερη συνολικά (11,7%). Αντίθετα, μεταξύ των ενηλίκων ασθενών, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση είναι οι μεγαλύτεροι παράγοντες κινδύνου (Hebert et.al, 2017).

3.2 Σύστημα Παιδιατρικής Κατανομής νεφρικών μοσχευμάτων

Ιστορικά, το σύστημα κατανομής νεφρικών μοσχευμάτων διευκόλυνε σημαντικά τη διαδικασία της εύρεσης δότη και της παιδιατρικής μεταμόσχευσης. Τον Δεκέμβριο του 2014 πραγματοποιήθηκε τροποποίηση του συστήματος, προκειμένου να ενισχυθεί η ισότητα και η αποτελεσματικότητά του τόσο για τους ενήλικες όσο και για τα παιδιά. Έτσι, αναφορικά με τα παιδιά οι καταχωρήσεις του νέου καταλόγου οδηγίων με τίτλο «Κατάλογος προφίλ Δωρητών νεφρού» ταξινομούνται με βάση το χρόνο αναμονής από την της έναρξης της αιμοκάθαρσης, τη βαθμολογία του δείκτη Kidney Donor Profile Index και προτεραιότητα για "μοσχεύματα καλύτερης ποιότητας" δίνεται στα παιδιά με Kidney Donor Profile Index μικρότερο του 35. Συγκριτικά με το παλιό σύστημα κατανομής, η προ-εγγραφή εξακολουθεί να θεωρείται η βέλτιστη πρακτική (eGFR 20 mL / min / 1,73 m²) (Hebert et. al, 2017).

3.3. Εμβολιασμοί

Η σημασία της ολοκλήρωσης του εμβολιασμού πριν από τη μεταμόσχευση είναι εξαιρετικά σημαντική, ειδικά για τα εμβόλια από ζώντες ιούς, τα οποία αντενδείκνυνται μετά τη μεταμόσχευση. Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης έρευνας έδειξαν ότι η ολοκλήρωση του πάνελ εμβολίων που συστήνονται ανά ηλικιακή ομάδα είναι υποχρεωτική προϋπόθεση για την αξιολόγηση της μεταμόσχευσης σε εθνικό πλαίσιο. Στην περίπτωση πραγματοποίησης εμβολίων από ζώντες ιούς, η μεταμόσχευση πρέπει να αναβληθεί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Τα εμβόλια με ανενεργά στελέχη μικροοργανισμών μπορούν να χορηγηθούν 3 έως 6 μήνες μετά τη

μεταμόσχευση. Τα εμβόλια γρίπης και πνευμονόκοκκου επαναλαμβάνονται ετησίως ή μέσω τυπικής παιδιατρικής περίθαλψης.

Λαμβάνοντας υπόψιν το υψηλό φορτίο του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) σε ασθενείς με ΧΝΝ και μεταμόσχευση, η δυνατότητα εμβολιασμού για τον HPV είναι εξαιρετικά σημαντική για την πρόληψη ασθενειών των γεννητικών οργάνων και επακόλουθων δευτερογενών κακοηθειών (Hebert et.al, 2017). Επιδημιολογικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μετά τη μεταμόσχευση αυξήθηκε κατά 6 φορές, ενώ η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του κόλπου έχει αυξηθεί κατά 5 φορές συγκριτικά με γυναίκες του γενικού πληθυσμού. Στη μελέτη των Nelson et.al συγκρίθηκε η παραγωγή αντισωμάτων ως απόκριση στο εμβόλιο HPV μεταξύ 3 ομάδων ηλικίας 9-21 ετών: ασθενείς με ΧΝΝ, μετά από αιμοκάθαρση και μετά από μεταμόσχευση. Μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης και των τριών δόσεων του εμβολίου παρατηρήθηκε σε νεαρές γυναίκες με ΧΝΝ και αιμοκάθαρση ότι η ανοσολογική απόκριση στο τετραδύναμο ανασυνδυασμένο HPV διατηρήθηκε ακέραια (και οι τέσσερις ορότυποι: 6, 11, 16 και 18, όλοι με απόκριση αντισωμάτων 100%). Μετά τη μεταμόσχευση, η ανοσολογική απόκριση έναντι των τεσσάρων τύπων του ιού μειώθηκε σημαντικά: για τον ορότυπο 6 η απόκριση μειώθηκε στο 62,5%, για την 11 στο 50%, για τον 16 στο 75% και τέλος για τον 18 στο 50%.

Παρά τις έντονες προσπάθειες για την εύρεση κοινού εδάφους όσον αφορά τον εμβολιασμό για τον HPV σε ΧΝΝ παιδιατρικούς ασθενείς, μέχρι στιγμής τα στοιχεία υποστηρίζουν με επάρκεια τον εμβολιασμό πριν από τη μεταμόσχευση. Το Gardasil 9 προσφέρει προστασία από 5 ακόμα ορότυπους HPV και είναι το πιο πρόσφατο εμβόλιο HPV για ασθενείς ηλικίας 9 έως 26 ετών. Επί του παρόντος μελετάται η αποτελεσματικότητα αυτού του εμβολίου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού (Hebert et.al, 2017).

3.4. Προέλευση δότη

3.4.1. Ζωντανοί δότες

Η προληπτική μεταμόσχευση νεφρού από ζωντανούς δότες εμφανίζει τα καλύτερα αποτελέσματα σε παιδιατρικούς ασθενείς. Οι γονείς προτιμούν μοσχεύματα από ζωντανούς δότες για περίπου τρία τέταρτα των παιδιών, και σχεδόν τα δύο τρίτα των παιδιών που λαμβάνουν μόσχευμα από ζώντα δότη είναι Καυκάσιας φυλής. Η

πλειοψηφία των ληπτών ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα των 13-17 ετών, ενώ ακολουθεί η ηλικιακή ομάδα 6–12 ετών (Hebert et.al, 2017).

3.4.2. Ενήλικοι αποβιώσαντες δότες

Τον Οκτώβριο του 2005, το Δίκτυο Δωρεάς και Μεταμόσχευσης Οργάνων εφάρμοσε μια νέα πολιτική (γνωστή ως Share-35) όπου οι νεφροί αποβιωσάντων δοτών ηλικίας κάτω των 35 ετών κατανέμονται κατά προτίμηση σε παιδιατρικούς λήπτες. Στο πρόγραμμα αυτό, οι παιδιατρικοί λήπτες έχουν προτεραιότητα. Άλλες ομάδες ασθενών με υψηλή μοριοδότηση είναι οι λήπτες πολλών οργάνων και οι υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς. Εξαιτίας της τεράστιας επιτυχίας του Share-35, πραγματοποιήθηκε στροφή από τις μεταμοσχεύσεις από ζώντες δότες στις μεταμοσχεύσεις από αποβιώσαντες δότες, με αποτέλεσμα την πτώση του ποσοστού των μοσχευμάτων από ζώντες δότες μειώθηκε από 62% το 2002 σε 51% το 2010. Μια πρόσφατη ανάλυση της βάσης δεδομένων του Δικτύου Προμηθειών και Μεταμοσχεύσεων που αφορούσε 18.461 παιδιατρικές μεταμοσχεύσεις έδειξε ότι η επιβίωση του μοσχεύματος επηρεάζεται σημαντικά την ηλικία των ληπτών. Τα υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης του μοσχεύματος εμφανίζονται σε παιδιά ηλικίας, 12 ετών, ενώ οι έφηβοι (13–17 ετών) και οι νεαροί ενήλικες (18–25 ετών) δεν λαμβάνουν το μέγιστο θεραπευτικό όφελος. Σε μια άλλη ανάλυση της βάσης δεδομένων νεφρικών μεταμοσχεύσεων των Ηνωμένων Πολιτειών, το Share-35 φαίνεται να συμβάλλει στην εξάλειψη των φυλετικών ανισοτήτων όσον αφορά το χρόνο αναμονής για μεταμόσχευση και την πιθανότητα λήψης μοσχεύματος από αποβιώσαντα δότη, με τους Ισπανόφωνους ασθενείς να βιώνουν τη μέγιστη ωφέλεια (Hebert et.al, 2017).

3.4.3. Παιδιατρικοί αποβιώσαντες δότες

Νεφροί από ανήλικους αποβιώσαντες δότες, ιδιαίτερα εκείνων με ηλικία κάτω των πέντε ετών συνήθως δεν μεταμοσχεύονται σε παιδιατρικούς λήπτες λόγω των υψηλότερων ποσοστών θρόμβωσης του μοσχεύματος και των τεχνικών αποτυχιών. Αν και έχει αναφερθεί επιτυχημένη μεταμόσχευση παιδιατρικών νεφρών σε παιδιατρικούς λήπτες με σχετικά ελάχιστες επιπλοκές, ωστόσο η πλειοψηφία των νεφρών από παιδιά συνεχίζει να μεταμοσχεύεται σε ενήλικες λήπτες είτε en block (και οι δύο νεφροί) είτε ως μεμονωμένα παιδιατρικά νεφρικά μοσχεύματα. Τα αποτελέσματα αυτών των μεταμοσχεύσεων είναι συγκρίσιμα με αυτά της

μεταμόσχευσης νεφρού από ζώντα δότη και των τυποποιημένων κριτηρίων για μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη (Hebert et.al, 2017).

3.4.4 Προετοιμασία λήπτη

Η προεγχειρητική διαδικασία της μεταμόσχευσης παιδιατρικών ληπτών περιλαμβάνει τη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και τη φυσική εξέταση με πάνελ εργαστηριακών αναλύσεων, ακτινογραφία θώρακος και ηλεκτροκαρδιογράφημα ως αρχικές εξετάσεις. Επιπλέον, πραγματοποιείται ανάλυση και καλλιέργεια ούρων, 24ωρη συλλογή ούρων και βιοψίες νεφρού ως εξετάσεις ρουτίνας. Ενδέχεται να απαιτηθεί καρδιακός, πνευμονικός και οδοντιατρικός έλεγχος ανάλογα με την παρουσία συν-νοσηροτήτων. Οι υποψήφιοι λήπτες θα πρέπει να ελεγχθούν για αντισώματα έναντι του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, της ηπατίτιδας B και C, του κυτταρομεγαλοϊού, του ιού Epstein-Barr, και των βακτηρίων της ανεμοβλογιάς και τη φυματίωσης. Η ανοσοποίηση και ο εμβολιασμός των παιδιών όλων των ηλικιών είναι απαραίτητος, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων την ηπατίτιδας A και B, ανεμοβλογιάς, πνευμονιόκοκκου, μηνιγγιτιδόκοκκου και ανθρώπινων θηλωμάτων. Τα πρωτόκολλα εμβολιασμού ενδέχεται να παραλλάσσονται ανά τον κόσμο σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα. Επιπλέον, η ψυχοκοινωνική αξιολόγηση είναι ιδιαίτερα σημαντική επειδή η μη συμμόρφωση στη θεραπεία, ειδικά στους εφήβους, αποτελεί σημαντική πηγή απώλειας μοσχεύματος και θανάτου του ασθενούς μετά τη μεταμόσχευση. Τα παιδιά ενδέχεται να υποβληθούν σε έλεγχο της πηκτικότητας του αίματος που περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των αντισωμάτων έναντι της καρδιολιπίνης, των επιπέδων του παράγοντα VIII και της ομοκυστεΐνης, της δραστηριότητας των πρωτεϊνών S, C και αντι-θρομβίνης III, καθώς επίσης και των μεταλλάξεων στα γονίδια προθρομβίνης, του παράγοντα V Leiden και της μεθυλοτετραϋδροφολικής αναγωγής. Παιδιά με προβλήματα αγγειακής προσπέλασης, με προηγούμενες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις όπως η διπλή νεφρεκτομή ή με υπερπηκτικές καταστάσεις όπως το νεφρωσικό σύνδρομο και η θρόμβωση των κύριων ενδοκοιλιακών αγγείων θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από την προεγχειρητική μαγνητική αγγειογραφία των παράπλευρων φλεβικών καναλιών, καθώς αυτό βοηθά στο να επιλεγεί νεφρός κατάλληλου μεγέθους ούτως ώστε να φιλοξενηθεί στα μικρότερα παράπλευρα αγγεία της κοιλιάς. Περίπου το 20% των παιδιατρικών ληπτών ενδέχεται

να υποστούν μονή ή διπλή νεφρεκτομή πριν από τη μεταμόσχευση (Hebert et.al, 2017).

Η απευαισθητοποίηση πριν από τη μεταμόσχευση θεωρείται κατάλληλη για παιδιά ήδη υπερευαισθητοποιημένα (ευαισθησία σε περισσότερο από 80% του πάνελ αντισωμάτων). Οι βασικότεροι παράγοντες που προδιαθέτουν για υπερευαισθητοποίηση είναι οι επαναλαμβανόμενες μεταμοσχεύσεις και ιστορικό πολλαπλών μεταγγίσεων αίματος. Τα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης στα παιδιά είναι παρόμοια με εκείνα των ενηλίκων και περιλαμβάνουν χορήγηση υψηλής δόσης γ-σφαιρίνης με ή χωρίς ριτουξιμάμπη (Hebert et.al, 2017).

3.4.5. Ουρολογικές ιδιαιτερότητες

Ο ουροδυναμικός έλεγχος είναι απαραίτητος για τους ασθενείς που έχουν ιστορικό δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (Lower Urinary Tract Dysfunction, LUTD) όπως για παράδειγμα οι βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας, παλινδρόμηση ή άλλες συγγενείς ανωμαλίες του κατώτερου ουροποιητικού. Παλαιότερες μελέτες είχαν δείξει ότι οι ασθενείς αυτοί δεν αποτελούν ιδανικούς υποψήφιους για μεταμόσχευση λόγω της χαμηλότερης πιθανότητας επιβίωσης του μοσχεύματος. Ωστόσο και για αυτούς τους ασθενείς πλέον η κλινική έκβαση της μεταμόσχευσης είναι συγκρίσιμη με εκείνη των ασθενών που δεν παρουσιάζουν LUTD.

Η βέλτιστη διαχείριση των παιδιατρικών ΤΣΧΝΝ ασθενών με LUTD βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση. Τα περισσότερα θεραπευτικά πρωτόκολλα βασίζονται στην προ-μεταμοσχευτική αξιολόγηση της ουροδυναμικής της ουροδόχου κύστης ούτως ώστε να διαπιστωθεί αν ενδείκνυται για μεταμόσχευση, εκτιμώντας τη χωρητικότητα και τη λειτουργικότητά της. Όταν η ουροδόχος κύστη του λήπτη είναι δυσλειτουργική πραγματοποιούνται παρεμβατικές μέθοδοι, όπως είναι οι διαδικασίες αποστράγγισης και εκτροπής των ούρων. Για τους ασθενείς με διαρρέουσα ουροδόχο κύστη και για τους οποίους ο διαλείπων καθετηριασμός έχει αποτύχει ή δεν συνίσταται, η διαμόρφωση ενός καναλιού Mitrofanoff από τη σκωλικοειδή απόφυση ή το λεπτό έντερο (Monti-Mitrofanoff) δημιουργεί μια εναλλακτική οδό για την εισαγωγή καθετήρα και την επαρκή αποστράγγιση της κύστης. Οι κυστεοπλαστικές διαδικασίες διεύρυνσης διακρίνονται σε ουρητηρο-κυστεοπλαστική (προτιμώμενη), έντερο-κυστεοπλαστική και γαστρο-κυστεοπλαστική. Η εκτροπή ούρων αφορά τον

έλεγχο της ακράτειας και περιορίζεται σε ασθενείς με πολύπλοκες ανωμαλίες. Μετά τη μεταμόσχευση, συνιστάται η αυστηρή τήρηση ενός καθαρού διαλείποντος καθετηριασμού και η προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών χαμηλής δόσης για να μειωθεί ο κίνδυνος μετεγχειρητικών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. (Hebert et.al, 2017).

3.4.6. Χειρουργική διαδικασία

Οι χειρουργικές τεχνικές για τη μεταμόσχευση νεφρού σε εφήβους και παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 30 κιλών ομοιάζουν αρκετά με τις αντίστοιχες των ενηλίκων, με εξωπεριτοναϊκή τοποθέτηση και αναστόμωση στην εξωτερική λαγόνια αρτηρία και φλέβα. Σε παιδιά που ζυγίζουν 20 κιλά ή λιγότερο, τα νεφρικά αγγεία αναστομώνονται στην αορτή και τη φλέβα. Σε παιδιά βάρους 20-30 kg, η κοινή λαγόνια αρτηρία και η κοίλη φλέβα χρησιμοποιούνται συχνά για αγγειακές αναστομώσεις μέσω εξωπεριτοναϊκής ή ενδοπεριτοναϊκής προσέγγισης. Η επανεμφύτευση του ουρητήρα πραγματοποιείται συνήθως με την αξιοποίηση απλής εξωσωματικής ουρητηρονεοκυστεοστομίας. Τα στεντ ουρητήρα είναι δυνατόν να προσκολληθούν στον καθετήρα έτσι ώστε να αφαιρεθούν ταυτόχρονα κατά τη διακοπή αποστράγγισης των ούρων.

Η διατήρηση της αιματικής κυκλοφορίας και του όγκου αίματος είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η καρδιακή παροχή των ληπτών ενδέχεται να αυξηθεί σημαντικά μετά τη μεταμόσχευση ούτως ώστε να υποστηριχθεί η αιμάτωση και επιβίωση του μοσχεύματος. Ως εκ τούτου η χορήγηση υγρών κατά την επέμβαση έχει παρατηρηθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στη μείωση των περιστατικών αγγειακής θρόμβωσης και οξείας σωληναριακής νέκρωσης στο μόσχευμα. Σε ορισμένα μόνο κέντρα μεταμόσχευσης χορηγείται κατά τη διάρκεια της επέμβασης μία μονή χαμηλή δόση ηπαρίνης πριν από τη στένωση της αορτής και μία μοναδική ενδοφλέβια δόση μαννιτόλης τη στιγμή της επαναγγείωσης του μοσχεύματος, ως προφύλαξη από την ισχαιμία πριν την επανεμάτωση. Μετεγχειρητικά, χορηγείται ασπιρίνη ως αντιπηκτική θεραπεία. Η ομοιόσταση των σωματικών υγρών κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο καθορίζεται από την παραγωγή ούρων και ως μέσο για την παραγωγή ούρων και τη διατήρηση του pH σε βέλτιστα επίπεδα το πρώτο 48ωρο χορηγείται διάλυμα φυσιολογικού ορού με 20 mEq διττανθρακικού νατρίου ανά λίτρο (Hebert et.al, 2017).

3.4.7. Ανοσοκαταστολή

Η χορήγηση των πιο πρόσφατων και εξελιγμένων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων έχει βελτιώσει σημαντικά τα κλινικά αποτελέσματα των παιδιατρικών μεταμοσχεύσεων νεφρού. Ωστόσο, το ενδεχόμενο της χρόνιας απόρριψης εξακολουθεί να υφίσταται σαν πρόκληση καθώς μειώνει σημαντικά τη μακροχρόνια επιβίωση μοσχευμάτων (Hebert et.al, 2017).

3.4.7.1 Επαγωγική ανοσοκαταστολή

Το 2009, περίπου το 45% όλων των παιδιατρικών ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού έλαβαν κάποιας μορφής ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση και τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων, όπως η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, χρησιμοποιούνται περίπου στο 22% των ληπτών με μέση διάρκεια πέντε ημέρες. Ενώ η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη εξακολουθεί να αποτελεί βασικό συστατικό πολλών θεραπειών επαγωγής σε ενήλικες ασθενείς, οι αναστολείς της ιντερλευκίνης 2 (IL-2) χρησιμοποιούνται πιο συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς. Έχει σημειωθεί σταδιακή αύξηση της χρήσης μονοκλωνικών αντισωμάτων εναντίον του υποδοχέα της IL-2, γεγονός που αντανάκλα την ελάττωση της χρήσης του παράγοντα OKT3 λόγω των πιο σοβαρών συστημικών επιδράσεων και του υψηλότερου κινδύνου εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικής νόσου (PTLD) (Hebert et.al, 2017).

Η εκτεταμένη επαγωγή με αντίσωμα εναντίον του IL-2 υποδοχέα (daclizumab) έχει μελετηθεί σε ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα που αποφεύγεται η χορήγηση στεροειδών. Η επαγωγή με alemtuzumab χρησιμοποιείται επίσης σε πρωτόκολλα απόσυρσης στεροειδών. Ενώ το daclizumab δεν είναι πλέον διαθέσιμο στην κυκλοφορία, ένας άλλος αναστολέας της IL-2, το basiliximab, έχει αποδειχθεί σε ορισμένες μελέτες ότι είναι ασφαλής και ότι σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά οξείας απόρριψης (Hebert et.al, 2017).

Σε τριετή μελέτη ενός κέντρου μεταμόσχευσης, 48 παιδιά έλαβαν ένα ανοσοκατασταλτικό σχήμα επαγωγικής θεραπείας με basiliximab συνδυαστικά με κυκλοσπορίνη και πρεδνιζολόνη και συγκρίθηκαν με παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν το ίδιο θεραπευτικό σχήμα αλλά δεν τους χορηγήθηκε το basiliximab. Διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά οξείας απόρριψης ελαττώθηκαν κατά 2,5 φορές, ενώ παράλληλα δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, σε μεταγενέστερη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη σε ευρωπαϊκό επίπεδο παρατηρήθηκε ότι σε χρονικό διάστημα δύο ετών το basiliximab δεν επέφερε καμία απόρριψη, κακοήθεια ή καρδιαγγειακή προστασία σε παιδιατρικούς ασθενείς χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου σε σχήμα συντήρησης με tacrolimus, αζαθειοπρίνη και στεροειδή. Αυτές οι διαφορές υποδηλώνουν ότι ο ανοσολογικός κίνδυνος του λήπτη και η σύνθεση του σχήματος συντήρησης είναι σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη θεραπείας επαγωγής (Hebert et.al, 2017).

3.4.7.2 Η ανοσοκαταστολή συντήρησης

Οι αναστολείς καλσινευρίνης είναι βασικοί παράγοντες στα θεραπευτικά πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής πολλών κέντρων μεταμόσχευσης. Το 2009, το tacrolimus ήταν ο πιο διαδεδομένος αναστολέας καλσινευρίνης και χορηγήθηκε στο 74% των παιδιατρικών μεταμοσχεύσεων νεφρού στις ΗΠΑ, ενώ αντίθετα η κυκλοσπορίνη χορηγήθηκε σε λιγότερο από το 2% των ληπτών. Η ανοσοκατασταλτική δράση του tacrolimus αποδίδεται στην ειδική του πρόσδεση στην πρωτεΐνη FK-506 και ως εκ τούτου αναστέλλεται η έκφραση του γονιδίου της IL-2 των T λεμφοκυττάρων, ενώ αντίστοιχα η κυκλοσπορίνη ευθύνεται για την αναστολή της καλσινευρίνης, μια πρωτεΐνης ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων. Έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες ότι το tacrolimus είναι ανώτερο από την κυκλοσπορίνη όσον αφορά την πρόληψη της οξείας απόρριψης του μοσχεύματος σε ενήλικες και παιδιά. Παρόλα αυτά, οι αναστολείς καλσινευρίνης έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση νεφροτοξικότητας που προκαλείται από ίνωση και σωληναριακή ατροφία και ως εκ τούτου συστήνεται έντονα η αποφυγή ή απόσυρση αναστολέων καλσινευρίνης από τα θεραπευτικά πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής (Hebert et.al, 2017). Ωστόσο, τα αποτελέσματα μελετών στις οποίες χορηγήθηκε ανοσοκατασταλτικό θεραπευτικό σχήμα χωρίς tacrolimus (αντικατάσταση από μυκοφαινόλη μοφετίλ και sirolimus) σε παιδιά λήπτες έδειξαν ότι αυξήθηκαν σημαντικά τα ποσοστά οξείας απόρριψης του μοσχεύματος σε διάστημα ενός έτος από τη μεταμόσχευση παρόλο που βελτιώθηκε η νεφρική λειτουργία (Harmon et al, 2006; Weintraub et al, 2008). Για το λόγο αυτό, η μείωση της δόσης του αναστολέα καλσινευρίνης, αντί για αποφυγή ή απόσυρση, είναι γενικώς η πιο ευρέως εφαρμοζόμενη προσέγγιση σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Εκτός από τους αναστολείς καλσινευρίνης, τα σχήματα συντήρησης της ανοσοκαταστολής σε παιδιατρικούς ασθενείς περιλαμβάνουν τη χορήγηση ενός αντιμεταβολίτη, δηλαδή ενός χημικού αναλόγου των πουρινών (αδενίνη, γουανίνη, υποξανθίνη). Μέχρι και το 1996, η αζαθειοπρίνη χορηγούνταν στο 49% των ληπτών, παρόλα αυτά το 2009 η χρήση της ελαττώθηκε σε 2,5% και επικράτησε η χρήση ενός λιγότερο κυτταροτοξικού παράγοντα, της μυκοφαινόλης μοφετίλ. Επί του παρόντος, ένα σχήμα συντήρησης που αποτελείται από tacrolimus, μυκοφαινόλη μοφετίλ και πρεδνιζόνη χρησιμοποιείται στο 55% έως και 63% όλων των παιδιατρικών μεταμοσχεύσεων νεφρού στις ΗΠΑ.

3.4.7.3 Ανοσοκαταστολή χωρίς στεροειδή

Πλήθος μελετών έχει αναδείξει τις αρνητικές επιδράσεις της χορήγησης στεροειδών στη σωματική ανάπτυξη, τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης και λιπιδίων του αίματος. Με δεδομένο ότι η σωματική ανάπτυξη στα παιδιά επιτελείται σε έντονο ρυθμό, οι αρνητικές επιδράσεις των στεροειδών τονίζονται ακόμα περισσότερο σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ασθενών. Για το σκοπό αυτό, πολλά κέντρα μεταμόσχευσης επιχείρησαν να ακολουθήσουν ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα αποφυγής ή σταδιακής διακοπής των στεροειδών και παρατηρήθηκαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη μετά το πέρας της μεταμόσχευσης, ενώ ταυτόχρονα δεν σημειώθηκε αύξηση στα ποσοστά ανεπάρκειας μοσχεύματος ή οξείας απόρριψης. Μια εναλλακτική πρόταση είναι η σταδιακή διακοπή λήψης στεροειδών και θεραπεία επαγωγής με anti-CD25 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και στη συνέχεια θεραπεία συντήρησης με αναστολείς καλσινευρίνης, όπως το sirolimus. Το παραπάνω σχήμα σχετίζεται με βελτιωμένο ρυθμό μεταβολής του ύψους και καμία διαφορά στον ρυθμό οξείας απόρριψης (Sharma et. al, 2013). Ωστόσο, σε μια μετα-ανάλυση 30 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που εξέτασαν την αποφυγή ή την απόσυρση στεροειδών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας με στεροειδή υπολογίζεται περίπου 10% και ότι οι συχνότεροι λόγοι που καθιστούν απαραίτητη την επανένταξη των στεροειδών στη θεραπεία αφορούν την οξεία απόρριψη του μοσχεύματος και την υποτροπή της σπειραματονεφρίτιδας. Συνεπώς, η χορήγηση στεροειδών με επαγωγική θεραπεία αντισωμάτων και συντήρηση με αναστολείς καλσινευρίνης φαίνεται ότι είναι σε γενικές γραμμές ασφαλής σε παιδιατρικούς λήπτες χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου (Sharma, 2017).

3.5. Κοινά ζητήματα μετά τη μεταμόσχευση

3.5.1 Η καθυστερημένη λειτουργία

Η καθυστέρηση στην έναρξη της λειτουργικότητας του μοσχεύματος, η οποία και εκφράζεται ως η ανάγκη για εφαρμογή αιμοκάθαρσης την πρώτη εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση, αποτελεί μείζον ζήτημα. Σε παιδιατρικούς λήπτες, παρατηρείται καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος σε ποσοστό 5% και 15% μετά τη μεταμόσχευση από ζώντες και πτωματικούς δότες αντίστοιχα. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην καθυστέρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος περιλαμβάνουν ο

παρατεταμένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας (>24 ώρες), ο παρατεταμένος χρόνο θερμής ισχαιμίας και η μετεγχειρητική υπόταση. Οι λήπτες που εντάσσονται στα άκρα του ηλικιακού εύρους, δηλαδή ηλικίας κάτω των 2 ετών και άνω των 50 ετών, έχουν αυξημένο κίνδυνο καθυστερημένης λειτουργίας μοσχεύματος. Παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε διάγνωση της καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος είναι η θρόμβωση των νεφρικών αρτηριών ή φλεβών, η υποτροπιάζουσα εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και η αποφρακτική ουροπάθεια (Sharma et. al, 2013).

3.5.2 Οξεία απόρριψη

Η οξεία απόρριψη του μοσχεύματος λαμβάνει χώρα συνήθως 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και εκδηλώνεται με πυρετό, ολιγοουρία, υπέρταση, παρουσία πρωτεϊνών στα ούρα και ευαισθησία του μοσχεύματος. Ο ενδεδειγμένος και έγκαιρος βιοχημικός εργαστηριακός έλεγχος είναι δυνατό να εντοπίσει ασυμπτωματικές αυξήσεις στην τιμή της κρεατινίνης, η οποία είναι η κύρια προγνωστική μέθοδος για την πιθανότητα απόρριψης. Η οριστική διάγνωση πραγματοποιείται με διενέργεια βιοψίας, η οποία πραγματοποιείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα για να εκτιμηθεί η βελτίωση ή η υποτροπή της πιθανότητας οξείας και χρόνιας απόρριψης στην παιδιατρική μεταμόσχευση. Η πρόωπη απόρριψη διενεργείται με τη μεσολάβηση των T-λεμφοκυττάρων και χαρακτηρίζεται από επαγωγή οξείας φλεγμονής. Η καθυστερημένη οξεία απόρριψη οφείλεται συνήθως στη μη συμμόρφωση με ανοσοκατασταλτικά θεραπευτικά σχήματα και τείνει να εμφανίζεται ως επιθετική μικτή διήθηση του νεφρικού παρεγχύματος από CD4 T - λεμφοκύτταρα. Η απόρριψη εξαιτίας της χυμικής ανοσίας και της παραγωγής αντισωμάτων είναι πιο συχνή σε ασθενείς που δεν είναι επαρκώς απευαισθητοποιημένοι και σε μη-συμβατούς λήπτες για τα αντιγόνα της ομάδας ABO.

Η οξεία απόρριψη του μοσχεύματος αντιμετωπίζεται σε πρώτο στάδιο με ενδοφλέβια χορήγηση στεροειδών, όπως για παράδειγμα μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόση 10-15 mg/Kg ημερησίως για διάστημα τριών ημερών. Η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ανθεκτικές στα στεροειδή ή σοβαρές απορρίψεις (1,5 mg/Kg ημερησίως για διάστημα 5-7 ημερών). Όταν η απόρριψη οφείλεται στην ανοσολογική απόκριση που εκφράζεται ως αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων, μπορεί να είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης, rituximab και πλασμαφαίρεσης. Στους ασθενείς της μελέτης NAPRTCS καταγράφηκε τουλάχιστον

ένα επεισόδιο οξείας απόρριψης σε ποσοστό 46%. Οι λήπτες μοσχεύματος αποβίωσαντα δότη εμφάνισαν περισσότερες απορρίψεις από τους λήπτες που έλαβαν μόσχευμα από ζώντα δότη (51% έναντι 41%, αντίστοιχα). Η οξεία απόρριψη ευθύνεται για την απώλεια του μοσχεύματος στο 5% –7% των ληπτών, ωστόσο αντιστρέφεται πλήρως μετά από θεραπεία στο 45% –52% των ασθενών. Η απόρριψη του μοσχεύματος είναι πιο συχνή στους λήπτες αφροαμερικανικής εθνικότητας, σε παιδιά ηλικίας άνω των 24 μηνών, σε ασθενείς με ένα ή δύο αναντιστοιχίες στα HLA αντιγόνα και σε εκείνους που δεν λαμβάνουν επαγωγική ανοσοκαταστολή (Sharma et al, 2013).

3.5.3. Αγγειακή θρόμβωση

Το ποσοστό αγγειακής θρόμβωσης σε λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης κυμαίνεται από 2% έως 12% παγκοσμίως και ειδικότερα στις ΗΠΑ παρατηρείται στο 7%. Η αγγειακή θρόμβωση ευθύνεται κατά 1,9% για απώλεια μοσχεύματος από ζωντανό δότη και 3% από αποβίωσαντα δότη αντίστοιχα. Οι παράγοντες που προδιαθέτουν για εμφάνιση αγγειακής θρόμβωσης είναι η νεαρή ηλικία και η προϋπάρχουσα υπερπηκτικότητα αίματος. Η απεικόνιση της αιματικής ροής με έγχρωμο υπερηχογράφημα (Duplex) που βασίζεται στο φαινόμενο Doppler είναι ένας αξιόπιστος δείκτης για την αξιολόγηση, την πρόγνωση και ακόμα και για τη διάγνωση της αγγειακής θρόμβωσης ή στένωσης (Sharma et. Al, 2013).

3.5.4. Ουρολογικές επιπλοκές

Οι επιπλοκές του ουρογεννητικού συστήματος περιλαμβάνουν την αποφρακτική ουροπάθεια, την ακράτεια ούρων, την κυστεοουρητική παλινδρόμηση και την ουρολιθίαση. Η συχνότητα εμφάνισής τους κυμαίνεται μεταξύ 3% και 15% και σχετίζεται με δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης. Οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος μετά τη μεταμόσχευση πιθανόν αποτελούν ένδειξη φλεβοκοιλιακής παλινδρόμησης. Η θεραπεία για την ελάττωση του βαθμού της -κυστεοουρητικής παλινδρόμησης είναι η χειρουργική επιμήκυνση της σήραγγας του υποβλεννογόνιου της ουροδόχου κύστης , καθώς όπως έχει παρατηρηθεί δεν επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση του μοσχεύματος (Sharma et. al, 2013). Ο παιδο-ουρολόγος συνιστάται να παρακολουθεί εντατικά τους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για δυσλειτουργία της κύστης μετά τη μεταμόσχευση. Οι ασθενείς με αποφρακτικές νόσους του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, ιδιαίτερα εκείνοι με βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας, ατρησία της ουρήθρας και

νευρογενή ουροδόχο κύστη διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο δυσλειτουργικής κύστης μετά την μεταμόσχευση και επιβάλλεται πλήρης ουροδυναμικός έλεγχος (Hebert et.al, 2017).

Η πλειοψηφία των μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας έχει δείξει ότι πάνω από το 50% των ασθενών εμφανίζει αποφρακτική ουροπάθεια τις πρώτες 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, με όσους έχουν ιστορικό βαλβίδων της οπίσθιας ουρήθρας να διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο. Ο καθαρός διαλείπων καθετηριασμός και η χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμάκων είναι οι κύριες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε παιδιά με σοβαρή δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης και ελαχιστοποιούν την ανάγκη για εντερο-κυστεοπλαστική. Για τα παιδιά που ο καθετηριασμός είναι απαραίτητος και που δεν μπορούν να τον ανεχθούν, θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη και η σκωληκοειδεκτομή (Hebert et.al, 2017).

3.5.4.1 Λοιμώδεις επιπλοκές

Οι επιπλοκές που οφείλονται σε λοιμώξεις από παθογόνους μικροοργανισμούς ευθύνονται για ένα σημαντικό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας μετά τη μεταμόσχευση. Τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση είναι συχνές οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος παράλληλα με πνευμονία και μόλυνση του τραύματος. Έναν με 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να παρατηρηθούν μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις από ιούς όπως ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός Epstein-Barr, ο ιός του απλού έρπητα και ο έρπης ζωστήρ. Μετά από αυτήν την κρίσιμη περίοδο, ο επιπολασμός των λοιμώξεων φαίνεται να είναι παρόμοιος με εκείνον του γενικού πληθυσμού. Δεδομένα του γαλλικού μητρώου μεταμοσχεύσεων δείχνουν ότι οι λοιμώξεις ευθύνονταν για το 33% του συνολικού ποσοστού θνησιμότητας σε μια περίοδο παρακολούθησης 70 μηνών. Οι τακτικοί εμβολιασμοί αναβάλλονται έως και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, εκτός από το εμβόλιο της γρίπης, που μπορεί να χορηγηθεί μετά από ένα μήνα. Τα εμβόλια με ζωντανά στελέχη αντενδείκνυνται μετά τη μεταμόσχευση, ενώ τέλος τα μέλη της οικογένειας του λήπτη πρέπει να κάνουν αντιγριπικό εμβόλιο μία φορά το χρόνο (Sharma et. Al, 2013).

Η λοίμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό, τον ιό Epstein-Barr και τον ιό BK μπορεί να αποβεί ολέθρια σε παιδιά που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Η νόσος από κυτταρομεγαλοϊό εμφανίζεται στο 22% όλων των παιδιατρικών ληπτών νεφρών. Η υποκλινική ιαιμία (παρουσία του ιού στο αίμα χωρίς εκδήλωση κλινικών

συμπτωμάτων) είναι συχνή σε άτομα που δεν είναι καθορισμένο αν μπορούν να δεχθούν το μόσχευμα, σε άτομα ηλικίας κάτω των 5 ετών και σε άτομα που λαμβάνουν στεροειδή ως ανοσοκατασταλτική αγωγή. Η παρουσία του κυτταρομεγαλοϊού στο αίμα σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος, οξείας απόρριψης, υπέρτασης και εν τέλει απώλειας μοσχεύματος. Η παρακολούθηση του ιικού φορτίου του κυτταρομεγαλοϊού για την ανίχνευση υποκλινικής νόσου βελτιώνει σημαντικά την πιθανότητα επιβίωσης του νεφρικού μοσχεύματος. Η λοίμωξη από ιό BK εμφανίζεται στο 4,6% των παιδιατρικών μεταμοσχεύσεων νεφρού στις ΗΠΑ και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια μοσχεύματος σε έως και 11% των ασθενών. Ασυμπτωματική παρουσία του ιού BK στα ούρα παρατηρείται στο 7% του γενικού πληθυσμού και στο 28% των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού (Sharma et.al, 2013).

3.5.5. Κακοήθεια

Σύμφωνα με δεδομένα του μητρώου NAPRTCS, το 2,4% των παιδιατρικών νεφρικών ληπτών εμφάνισε κακοήθεια. Περισσότερες από 50% όλων των κακοηθειών σε παιδιατρικούς λήπτες είναι μετα-μεταμοσχευτικές λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (Post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD) στις οποίες συμπεριλαμβάνεται το καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων, το μελάνωμα και άλλες αιματολογικές κακοήθειες. Ο διάμεσος χρόνος για την ανάπτυξη PTLD και μη-λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών είναι 12,7 και 17 μήνες αντίστοιχα. Ο ιός Epstein-Barr είναι ένας κοινώς αναγνωρισμένος αιτιολογικός παράγοντας κακοήθειας και η οροθετικότητα του δότη σε συνδυασμό με την οροαρνητικότητα του λήπτη (D + / R-) κατά τη μεταμόσχευση και τη χορήγηση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά PTLD. Πλήθος μελετών έχει δείξει ότι η απόσυρση των στεροειδών από τα ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα συνδέεται με μειωμένη συνολική ανοσοκαταστολή και κατά συνέπεια μειωμένη συχνότητα εμφάνισης PTLD. Παρόλο που κανένας μεμονωμένος ανοσοκατασταλτικός παράγοντας δεν μπορεί να προκαλέσει PTLD, μια μεγαλύτερη αθροιστική ανοσοκατασταλτική δόση συντήρησης είναι δυνατόν να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης PTLD. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς του mTOR, όπως είναι το sirolimus, μπορεί να παρέχουν προστασία έναντι της PTLD μέσω της αναστολής του πολλαπλασιασμού του ιού Epstein-Barr. Η θεραπεία για PTLD περιλαμβάνει μείωση της δόσης των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων στο ελάχιστο

δυνατό και χορήγηση αντί-CD20 παραγόντων, όπως το rituximab (Sharma et.al, 2013).

3.5.6. Μη συμμόρφωση

Η εξαιρετική κλινική έκβαση που παρατηρείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών, δυστυχώς δεν παρατηρείται και στους εφήβους λήπτες. Η μη συμμόρφωση, ειδικά στους εφήβους, είναι η κυρίαρχη αιτία απώλειας μοσχεύματος και θανάτου του λήπτη μετά τη μεταμόσχευση. Επιπλέον, επιβαρυντικά φαίνεται να επιδρά η μετάβαση των εφήβων στην περίθαλψη ενηλίκων κατά τη διάρκεια αυτής της εύλωτης περιόδου, ενώ παράλληλα τα επεισόδια απόρριψης σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα είναι περισσότερο ανθεκτικά στη θεραπεία (Sharma et.al, 2013).

3.5.7. Ανάπτυξη/ Αύξηση

Η αναστολή της σωματικής ανάπτυξης αποτελεί μείζον ζήτημα στην παιδιατρική μεταμόσχευση. Η πρόοδος της σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά προσδιορίζεται ως η ταχύτητα μεταβολής του ύψους και ο αριθμός της τυπικής απόκλισης (SD) κάτω από το μέσο ύψος για παιδιά της ίδιας ηλικιακής ομάδας (βαθμολογία Z). Σε παιδιά με XNN, η αύξηση της κρεατινίνης σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη μείωση της τυπικής απόκλισης του ύψους. Το μέσο έλλειμμα ύψους στους παιδιατρικούς λήπτες είναι $-1,74$ SD και αυτό το έλλειμμα εξακολουθεί να υφίσταται έως την ενηλικίωση, με μέσες βαθμολογίες Z -1.40 για ασθενείς ηλικίας 19 ετών και άνω. Η παρατεταμένη διάρκεια υποβολής σε εξωνεφρική κάθαρση φαίνεται να είναι επιβλαβής, καθώς σε παιδιά <9 ετών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού αποκαταστάθηκε ο ρυθμός ανάπτυξης και μάλιστα παρατηρήθηκε αυθόρμητη αύξηση στην ταχύτητα ανάπτυξης. Η ανοσοκαταστολή με στεροειδή έχει φανεί να επιδρά αρνητικά στην ταχύτητα ανάπτυξης και το ύψος, καθώς η απόσυρση στεροειδών μετά από 4-6 μήνες σε λήπτες προεφηβικής ηλικίας σχετίστηκε με τη συνέχιση της ανάπτυξης και την επίτευξη σχεδόν φυσιολογικού ενήλικου ύψους, μόλις $-0,5$ SD κάτω από το μέσο όρο. Παρόλο που η χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης σε παιδιατρικούς λήπτες παρουσιάζει δυνητικά μεγάλο ενδιαφέρον, επί του παρόντος δεν αποτελεί συνήθη στρατηγική (Sharma et.al, 2013).

3.6. Χειρουργικές Επιπτώσεις

Οι παιδιατρικές μεταμοσχεύσεις νεφρού παρουσιάζουν μια πληθώρα προκλήσεων που δεν υφίστανται συνήθως σε ενήλικες ασθενείς. Τα τελευταία χρόνια, η βελτιωμένη κατανόηση των ουρολογικών ανωμαλιών μέσω του ενδεδειγμένου ουροδυναμικού ελέγχου, η διαχείριση του περιεγχειρητικού όγκου και η επιλογή του δότη βελτίωσαν σημαντικά την κλινική έκβαση της μεταμόσχευσης. Στην παιδιατρική μεταμόσχευση το μόσχευμα είναι κατά προτίμηση ενήλικου μεγέθους. Οι μεταμοσχεύσεις πραγματοποιούνται ενδοκοιλιακά μόνο σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 10 κιλά.

Η επιλογή των αγγείων προς εμφύτευση πραγματοποιείται ώστε να εξασφαλιστεί η βέλτιστη ροή αίματος στο μόσχευμα. Η αορτή και η κοίλη φλέβα αξιοποιούνται κυρίως σε μικρούς ηλικιακά λήπτες, ενώ αντίστοιχα σε μεγαλύτερα παιδιά αξιοποιούνται τα κοινά λαγόνια αγγεία. Είναι πολύ σημαντικό να διατηρηθεί επαρκής αιματική ροή στο μόσχευμα, ειδικά η καρδιακή απόδοση του λήπτη πρέπει να αυξηθεί δραματικά για να υποστηρίξει την αιμάτωση του μοσχεύματος. Για το σκοπό αυτό, η διά-εγχειρητική ανάνηψη έχει αποδειχθεί ότι ελαχιστοποιεί τα ποσοστά οξείας σωληναριακής νέκρωσης και θρόμβωσης. Παρόλα αυτά, η ανάπτυξη αγγειακής θρόμβωσης παραμένει μια συνεχής απειλή για την επιβίωση του μοσχεύματος στον παιδιατρικό πληθυσμό (συμβαίνει στο 3,2% όλων των παιδιατρικών μεταμοσχεύσεων νεφρών) σε αντίθεση με τους ενήλικες λήπτες όπου συμβαίνει σπάνια. Για να ελαχιστοποιηθεί η ανάγκη υψηλού όγκου παλμού μετά τη χειρουργική ανάνηψη, η ταυτόχρονη μονομερής ή διμερής νεφρεκτομή μπορεί να εξεταστεί κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Η εγγενής νεφρεκτομή συνιστάται επίσης για ασθενείς με αυξημένη παρουσία πρωτεϊνών στα ούρα ($>40\text{mg/m}^2/\text{ώρα}$) και επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

Η συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών του ουρογεννητικού συστήματος είναι αυξημένη στα παιδιά εν αντιθέσει με τους ενήλικες. Οι ασθενείς που έχουν συμπτώματα παλινδρόμησης ή αποφρακτικής ουροπάθειας θα πρέπει να υποβληθούν σε υπερηχογράφημα νεφρού, κυστεουρεθρόγραμμα και κυστεογράφημα ως μέρος του προ-μεταμοσχευτικού ελέγχου, καθώς μπορεί να απαιτείται νεφρορετερεκτομή για ασθενείς με χρόνια απόφραξη που δεν είναι σε θέση να επιτύχουν αποστείρωση ούρων πριν την μεταμόσχευση (Hebert et.al, 2017).

3.6.1. Επιβίωση μοσχεύματος

Ο αριθμός των παιδιών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού έχει αυξηθεί σε παγκόσμιο επίπεδο. Ανατρέχοντας σε δεδομένα συστηματικών αρχείων από το 1987 φαίνεται ότι το ποσοστό επιβίωσης του μοσχεύματος παιδιατρικών ληπτών σημείωσε σταδιακή και σημαντική αύξηση με το πέρασμα του χρόνου. Σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες για την επιβίωση του μοσχεύματος αποτελούν η ηλικία του λήπτη και η προέλευση του μοσχεύματος. Αναλυτικότερα, για το χρονικό διάστημα 2006-2010 τα ποσοστά επιβίωσης των παιδιατρικών μοσχευμάτων από ζώντες δότες 1 και 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση ήταν 96,5% και 86,1%, ενώ αντίστοιχα τα ποσοστά επιβίωσης των μοσχευμάτων από αποβιώσαντες δότες ήταν 96,3% και 77,5%, αντίστοιχα (Hebert et.al, 2017). Όσον αφορά την ηλικία του λήπτη, άτομα κάτω των 11 ετών που έχουν λάβει μόσχευμα από ζώντα δότη εμφανίζουν μειωμένη πιθανότητα οξείας απόρριψης και υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης του μοσχεύματος 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση συγκριτικά με άτομα ηλικίας 11-17 ετών που έχουν λάβει μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη (Hebert et.al, 2017).

Ένας εξίσου σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την επιβίωση του μοσχεύματος είναι ο ικανοποιητικός βαθμός ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη η οποία εξαρτάται από τα μείζοντα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας ή αντιγόνα HLA. Παραδοσιακά, τα κυριότερα αντιγόνα που διερευνώνται είναι τα HLA-A, HLA-B και HLA-DR. Σε μια πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε παγκόσμιο επίπεδο παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό επιβίωσης του μοσχεύματος 10 έτη μετά τη μεταμόσχευση ήταν δραματικά χαμηλότερο σε λήπτες που έλαβαν μόσχευμα ζώντα δότη με τον οποίον είχαν 4 ή περισσότερες αναντιστοιχίες συγκριτικά με τους λήπτες που είχαν 1 ή 2 αναντιστοιχίες με αποβιώσαντα δότη σε HLA αντιγόνα (Opelz et.al, 2017). Κατά κανόνα, ως ιδανικός δότης θεωρείται ο ζώντας δότης που θα εμφανίζει το πολύ τρεις αναντιστοιχίες HLA και ιδανικά θα υπάρχει συμβατότητα στα HLA-B και HLA-DR αντιγόνα (Hebert et.al, 2017). Ειδικότερα, η αναντιστοιχία του HLA-DR αντιγόνου μπορεί να δράσει ακόμα και ανασταλτικά στην επιλογή του συγκεκριμένου δότη, καθώς συνδέεται με αυξημένη ευαισθητοποίηση του λήπτη, οξεία απόρριψη και μειωμένη επιβίωση του μοσχεύματος και τέλος φτωχότερη κλινική έκβαση στην επαναμεταμόσχευση που ακολουθεί. Σε κάθε περίπτωση, η ελαχιστοποίηση του βαθμού ευαισθητοποίησης είναι απαραίτητη, διότι πολλά νεαρά άτομα ξεκινούν τη μεταμόσχευση σε νεαρή ηλικία και ως εκ τούτου η

επαναμεταμόσχευση καθίστανται αναπόφευκτη. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η αναντιστοιχία μεταξύ των HLA (ειδικά στο HLA-DR) σχετίζεται με την ανάπτυξη αντισωμάτων εναντίον των αντιγόνων επιφανείας των κυττάρων του δότη και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού απόρριψης και την μείωση του ποσοστού επιβίωσης του μοσχεύματος (Hebert et.al, 2017). Επιπλέον, όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός ασυμβατότητας στο HLA-DR, τόσο υψηλότερο είναι το ποσοστό ευαισθητοποίησης, το οποίο δυσχεραίνει σημαντικά την επιβίωση των μοσχευμάτων έπειτα από μια επαναμεταμόσχευση.

Πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση των μορίων HLA, των αλληλόμορφων τους και της τρισδιάστατης δομής τους υποδεικνύουν την ύπαρξη λειτουργικών επιτόπων για την πρόσδεση των αντισωμάτων οι οποίοι μάλιστα είναι ειδικοί για κάθε τύπο HLA. Ωστόσο, παρά την εξειδίκευσή τους εντοπίζονται σε πολλαπλούς τύπους HLA αντιγόνων. Επομένως, ένα και μόνο μόριο HLA έχει τη δυνατότητα να επάγει την παραγωγή αντισωμάτων έναντι πολλαπλών μορίων HLA με παρόμοιους επιτόπους (Hebert et al, 2017). Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στο σχεδιασμό ενός καινοτόμου screening ιστοσυμβατότητα το οποίο βασίζεται στον εντοπισμό των μοριακών στόχων των anti-HLA. Στη μελέτη των Kausmann et.al περιγράφηκε το πρώτο πρόγραμμα κατανομής των μοσχευμάτων που έκανε χρήση του εντοπισμού των λειτουργικών επιτόπων ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ευαισθητοποίηση των παιδιατρικών ληπτών και να εξασφαλισθεί η επιβίωση και η λειτουργικότητα του μοσχεύματος (Hebert et.al, 2017).

3.6.2. Μεταμόσχευση νεφρού / στρατηγική απευαισθητοποίησης

Η στρατηγική της απευαισθητοποίησης μειώνει σημαντικά τον χρόνο αναμονής, εξασφαλίζει την καλή λειτουργία του μοσχεύματος στη διάρκεια ενός έτους και μειώνει τη συγκέντρωση των ειδικών αντισωμάτων των δοτών. Κατά συνέπεια, προλαμβάνεται η απόρριψη του μοσχεύματος και η επιβίωσή του για μεγάλο χρονικό διάστημα . (Hebert et.al, 2017). Συγκρίνοντας την σχετική σειρά των μεταμοσχεύσεων και τον τύπο του δότη φαίνεται ότι το μόσχευμα από ζωντανό δότη έχει μεγαλύτερη περίοδο επιβίωσης σε σύγκριση με μόσχευμα πτωματικού δότη τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη μεταμόσχευση. Στα παιδιά όπου μόνο ένας ζωντανός δότη κρίνεται κατάλληλος υποψήφιος, η ανάλυση των ερευνητικών αποτελεσμάτων έδειξε ότι η πιθανότητα επιβίωσης μοσχεύματος από ζωντανό δότη στη δεύτερη μεταμόσχευση είναι παρόμοια με εκείνη του μοσχεύματος της πρώτης

μεταμόσχευσης, είτε πρόκειται για ζωντανό είτε για πτωματικό δότη, επιβεβαιώνοντας την παρατήρηση ότι η επιβίωση του μοσχεύματος ζώντα δότη είναι ανώτερη συγκριτικά με μόσχευμα από πτωματικό δότη κατά τη δεύτερη μεταμόσχευση (Hebert et.,al, 2017). Εν ολίγοις, η αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης των μοσχευμάτων από αλληπάλληλες μεταμοσχεύσεις είναι παρόμοια και στους δυο τύπους δότη. Ωστόσο, σε λήπτες που υπέστησαν απόρριψη του μοσχεύματος πτωματικού δότη κατά την πρώτη μεταμόσχευση συνήθως δεν επιχειρείται επανεμφύτευση. Ένας άλλος παράγοντας που εμφανίζεται αρκετά αμφιλεγόμενος είναι η ευαισθητοποίηση του λήπτη. Τόσο τα πρωτογενή μοσχεύματα από πτωματικούς δότες όσο και τα μοσχεύματα ζωντανών δοτών παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά ευαισθητοποίησης. Παρ'όλα αυτά, τα πρωτογενή μοσχεύματα πτωματικών δοτών παρουσιάζουν ευαισθητοποίηση σε μεγαλύτερο βαθμό και ως εκ τούτου επιδρούν αρνητικά στην επανεμφύτευση, ωστόσο η αδυναμία πρόβλεψης της μελλοντικής διαθεσιμότητας ζωντανών δωρητών δεν επιτρέπει την καθυστέρηση στην εύρεση μοσχεύματος καθώς κάτι τέτοιο θα μπορούσε να έχει ολέθριες συνέπειες για τον ασθενή (Hebert et.al, 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Η επίμονη υπέρταση μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι μια συχνή επιπλοκή και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (CVD) και εγκεφαλικού επεισοδίου. Ως προγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση του πιθανού κινδύνου εμφάνισης CVD χρησιμοποιείται υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, με τη σωστή αντιμετώπιση και θεραπεία για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης του αίματος ανακόπτεται σημαντικά η εξέλιξη της ΧΝΝ και μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης CVD (Hebert et.al, 2017)

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς έχει σχεδιαστεί πίνακας με καταγεγραμμένες τις τιμές της αρτηριακής πίεσης που εμφανίζονται στο 50^ο, 90^ο, 95^ο και 99^ο εκατοστημόριο του πληθυσμού ανά φύλο, ηλικία και ύψος. Ο πίνακας αυτός ενημερώθηκε πρόσφατα και αναγράφονται οι φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης για νέους κανονικού σωματικού βάρους, ωστόσο δεν περιλαμβάνει υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους. Στη μοναδική περίπτωση όπου η αύξηση της αρτηριακής πίεσης είναι επιθυμητή είναι κατά το πρώιμο στάδιο της μεταμόσχευσης, όπου η χαμηλή αρτηριακή πίεση οδηγεί σε αγγειακή θρόμβωση και εν τέλει απώλεια του μοσχεύματος (Hebert et.al, 2017). Ωστόσο, στο τελευταίο στάδιο της μεταμόσχευσης ο στόχος της αρτηριακής πίεσης είναι οι τιμές που εντοπίζονται μεταξύ του 50^{ου} και 90^{ου} εκατοστημορίου.

Ως θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε λήπτες μοσχεύματος χορηγούνται αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως είναι οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου και οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης. Δεδομένου ότι τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αγγειοσυστολή χρησιμοποιούνται συχνότερα οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου λόγω των αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων τους. Παρόλο που οι αντιυπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης και των αναστολέων των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης έχουν περιγραφεί καλά σε παιδιατρικούς ασθενείς με

XNN, εν τούτοις δεν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις που να υποστηρίζουν τη χρήση τους σε λήπτες μοσχεύματος (Herbert et.al, 2017).

Τα τελευταία 20 χρόνια η 24ωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης (ABPM) έχει αυξηθεί και ως εκ τούτου η αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης CVD σε παιδιά με XNN έχει βελτιωθεί. Σύμφωνα με αποτελέσματα ABPM σε 221 παιδιατρικούς λήπτες διαπιστώθηκε ότι 1 στους 3 ασθενείς εμφανίζει υπέρταση. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει ότι η αυξημένη αρτηριακή πίεση συχνά υποδιαγνώσκεται και αντιμετωπίζεται ανεπαρκώς ειδικά σε παιδιά στην Αφρική και την Αμερική. Η έγκαιρη διάγνωση της υπέρτασης και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε λήπτες μοσχεύματος πραγματοποιείται με ABPM και ηχοκαρδιογράφημα (Hebert et.al, 2017).

Η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά τη μεταμόσχευση έχει παρατηρηθεί ότι μακροχρόνια αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου εξαιτίας της μεγαλύτερης ευκολίας στη δημιουργία κακοήθων όγκων. Τα αποτελέσματα της έκθεσης αξιολόγησης του ισραηλινού οργανισμού Penn Tumor Transplant Registry αναφέρουν ότι η πιο συνηθισμένη κακοήθεια μετά τη μεταμόσχευση είναι η λεμφοπλαστική νόσος (PTLD) σε ποσοστό 50% των παιδιατρικών ληπτών μοσχεύματος. Ακολουθεί ο καρκίνος του δέρματος με συχνότητα εμφάνισης 26%, το καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας όπου και οι δύο τύποι κακοήθειας οφείλονται στον ιό HPV. Άλλες μορφές κακοήθειας περιλαμβάνουν το σάρκωμα Kaposi (3%), τον καρκίνου του θυρεοειδούς (2%), το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (2%), την λευχαιμία (2%), το μελάνωμα (1%) και τον καρκίνο του εγκεφάλου (1%). Η εμφάνιση PTLD είναι εντονότερη εντός του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση και ακολουθείται από δεύτερο «κύμα» κορύφωσης στο δεύτερο έτος. Ωστόσο έχουν καταγραφεί και περιπτώσεις όπου η PTLD εμφανίστηκε 60 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν κατά τον 5ο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση παρουσιάζουν οι λήπτες με προηγούμενη λοίμωξη από τον ιό Epstein Barr (Hebert et.al, 2017). Δεδομένου ότι η PTLD οφείλεται σε ανώμαλο πολλαπλασιασμό των B λεμφοκυττάρων, ανταποκρίνεται πολύ καλά στην δραστική μείωση της δόσης ή και την απόσυρση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Σε γενικές γραμμές εφαρμόζεται χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων (όπως το Rituximab) και κυταροκινών ειδικά για την αντιμετώπιση του Epstein Barr. Ωστόσο, με τη διακοπή της ανοσοκατασταλτικής

θεραπείας παρατηρείται υψηλό ποσοστό απώλειας μοσχεύματος και η επαναμεταμόσχευση πρέπει να καθυστερήσει για τουλάχιστον 2 χρόνια (Hebert et.al, 2017).

Η ανάπτυξη νεφροκυτταρικού καρκινώματος προκαλεί ανησυχία καθώς στην πλειοψηφία του εμφανίζεται στο φυσικό νεφρό του ασθενούς. Πλήθος αποτελεσμάτων υποστηρίζει ότι το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα έχει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ειδικά σε παιδιά με επίκτητη κυστική νεφρική νόσο που ταυτόχρονα υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση για πολλά χρόνια. Σε αυτή την ομάδα ασθενών συστήνεται υπερηχογράφημα νεφρών κάθε 2 χρόνια (Hebert et.al, 2017).

Οι προτεινόμενες στρατηγικές αντιμετώπισης περιλαμβάνουν την εστίαση στην πρόληψη και την παρακολούθηση δευτερογενών κακοηθειών, όπως είναι για παράδειγμα οι ετήσιοι γυναικολογικοί έλεγχοι (Hebert et.al, 2017).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ/ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη θεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Εξαιτίας των πολύ χαμηλών ποσοστών δωρεάς οργάνων από αποβιώσαντες δότες χρησιμοποιούνται μοσχεύματα από ζώντες δότες για τη μεταμόσχευση. Επίσης, για το σκοπό αυτό έχει αναπτυχθεί στις ΗΠΑ ένα ειδικό σχέδιο κατανομής των διαθέσιμων μοσχευμάτων σε παιδιατρικούς ασθενείς με στόχο την αύξηση του ποσοστού μεταμόσχευσης νεφρού και τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων. Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και άμεση ανάγκη για μεταμόσχευση κατέχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που είναι μοναδικά για την ομάδα αυτή, όπως για παράδειγμα η παρουσία υποκείμενης συγγενούς πάθησης των νεφρών και αναπτυξιακά προβλήματα (Sharma et.al, 2013).

Οι νεφροί ενηλίκων δοτών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά που ζυγίζουν περισσότερο από 10 κιλά, έχοντας ωστόσο γνώση του κινδύνου ανάπτυξης αγγειακής θρόμβωσης και χρησιμοποιώντας αντιπηκτικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Θα πρέπει επίσης να πραγματοποιηθεί ενδελεχής ουροδυναμικός έλεγχος για την αντιμετώπιση των ουρολογικών ανωμαλιών και τη βέλτιστη κλινική έκβαση μετά τη μεταμόσχευση. Η μη συμβατότητα μπορεί να οδηγήσει σε οξεία απόρριψη του μοσχεύματος και κακής κλινικής έκβασης της μεταμόσχευσης σε νέους λήπτες, επομένως αξίζει να εξασφαλιστεί εκ των προτέρων. Οι ιογενείς λοιμώξεις από τους ιούς Epstein Barr και κυτταρομεγαλοϊό μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα - ακόμα και PTLD - ειδικά σε παιδιά που δεν είχαν εκτεθεί ποτέ πριν σε αυτούς τους ιούς. Άλλες προκλήσεις κατά τη μεταμόσχευση αποτελούν η εμφάνιση πυελονεφρίτιδας και η υποτροπή υποκείμενης νόσου σε παιδιατρικούς λήπτες (Sharma et.al, 2013).

Μακροπρόθεσμα, τόσο η επιβίωση του ασθενούς όσο και του μοσχεύματος μετά από είναι σε πολύ ικανοποιητικά ποσοστά μετά τη μεταμόσχευση νεφρού ενώ παράλληλα βελτιώνεται σημαντικά η ποιότητα ζωής των ασθενών. Η πλειοψηφία των παιδιατρικών ληπτών μοσχεύματος αναφέρει βελτίωση των τιμών εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης ($> 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}$) και της βραχυπρόθεσμης (έως 12 μήνες) νεφρικής λειτουργίας. Τα τελευταία 20 χρόνια, η ανάπτυξη και εξέλιξη νέων χειρουργικών τεχνικών, η παρουσία εναλλακτικών επιλογών ανοσοκαταστολής που δεν περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή και η βελτίωση της ποιότητας του

προεγχειρητικού ελέγχου και της παρεχόμενης κλινικής φροντίδας ευθύνονται για τα τόσο ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα της μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδιά. Παρόλα αυτά, κρίσιμα ζητήματα που χρήζουν περαιτέρω διερεύνηση είναι το χαμηλό ποσοστό μεταμόσχευσης ζώντων δοτών, η διαχείριση συγγενών παθήσεων του ουροποιητικού συστήματος, η μετάβαση στη φροντίδα ενηλίκων και η απευαισθητοποίηση του λήπτη. Η εξέλιξη των παιδιών και των εφήβων μετά τη μεταμόσχευση νεφρού σε όλους τους τομείς παραμένει μια πρόκληση αλλά και επιβράβευση.

ΔΙΕΘΝΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Akchurin, M., Kogon, A. J., Kumar, J., et al. (2017). Approach to growth hormone therapy in children with chronic kidney disease varies across North America: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium report. *BMC Nephrology*, 18(1), 1-8.

Atkinson MA, Furth SL. (2011) Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*; 7, 635-41.

Baracco R, Saadeh S, Valentini R, et al. (2011) Iron deficiency in children with early chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2077-80.

Bethesda, MD (2009): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Διαθέσιμο στο: <http://www.usrds.org/atlas09.aspx>

Brady, T. M., Schneider, M. F., Flynn, J. T, et al. (2012). Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from the CKiD study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(12), 1930-1937.

Calderon- Margalit R., Golan Eliezer, Twig Gilad, Leiba A., (2018) History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-stage Renal Disease. *New England Journal of Medicine* 378(5)

Collins, A. J., Foley, R. N., Gilbertson, D. T., & Chen, S. C. (2015). United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney international supplements*, 5(1), 2-7.

Donate-Correa, J., Muros-de-Fuentes, M., Mora-Fernández, C., & Navarro-González, J. F. (2012). FGF23/Klotho axis: phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine & growth factor reviews*, 23(1-2), 37-46.

Dotis, J., Pavlaki A., Printza, N., Stabouli, S., Antoniou, S., Gkogka, C. et al. (2016). Quality of life in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 31 (12): 2309-2316.

Harmon W, Meyers K, Ingelfinger J, et al. (2006). Safety and efficacy of a calcineurin inhibitor avoidance regimen in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 17(6), 1735–1745

Harambat, J., van Stralen, K. J., Kim, J. J., & Tizard, E. J. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*, 27(3), 363–373

Hebert S., Swiford D. R., Hall R.David., Jason Au (2017). Special Consideration in Pediatric Kidney Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 24(6), 398-404.

Hooper, S. R., Gerson, A. C., Butler, R. et al. (2011). Neurocognitive functioning of children and adolescents with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 6(8), 1824-1830.

Jamieson, N. V. (2005). European PHI Transplantation Study Group: A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): The European PH1 transplant registry experience 1984-2004. *Am J Nephrol*, 25, 282-289.

Jaimes EA, Tian RX, Raij L. (2007). Nicotine: the link between cigarette smoking and the progression of renal injury? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292(1), 76-82

Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, et al. (2011). FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*, 121(11), 393-408.

Gagnadoux MF, Lacaille F, Niaudet P, et al. (2001). Long term results of liver-kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*, 16(12), 946-950.

Greenbaum LA, Munoz A, Schneider MF, et al. (2011). The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. *Clin JASN*, 6(1), 14-21.

Gupta, A. (2014). Ferric citrate hydrate as a phosphate binder and risk of aluminum toxicity. *Pharmaceuticals*, 7(10), 990-998.

Kogon AJ, Vander Stoep A, Weiss NS, et al. (2013). Depression and its associated factors in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 28(9), 1855-61.

Lu, X., & Hu, M. C. (2017). Klotho/FGF23 axis in chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Diseases*, 3(1), 15-23.

Mahan JD, Warady BA, Frane J, et al. (2010). First- year response to rhGH therapy in children with CKD: a National Cooperative Growth Study Report. *Pediatr Nephrol*, 25(6), 1125-30.

Mammen, C., Al Abbas, A., Skippen, P. et al. (2018). Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*, 59(4), 523-530.

Manalich R, Reyes L, Herrera M, et al. (2000). Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int*, 58(4), 770-773.

Millan MT, Berquist WE, So SK, et al. (2003). One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. *Transplantation*, 76(10), 1458–1463.

Nehus, E. (2018). Obesity and chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*, 30(2), 241-246.

Omoloja, A., Jerry-Fluker, J., Ng, D. K., Abraham, A. G., Furth, S., Warady, B. A., & Mitsnefes, M. (2013). Secondhand smoke exposure is associated with proteinuria in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 28(8), 1243-1251.

Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, et al. (2002). Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr*, 141(2), 191-197.

Pirojsakul K., Nisha M., Seikaly G. M., (2015). Chronic kidney disease in children: recent update. *The Open Urology & Nephrology Journal*, 8(1).

Rees, L., Azocar, M., Borzych, D., et al. (2011). Growth in very young children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(12), 2303-2312.

Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF, et al. (2014). Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol*, 29(10), 1987-1995.

Samuels J, Ng D, Flynn JT, et al. (2012). Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension*, 60(1), 43-50.

Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM, et al (2010). Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. *Kidney Int*, 78(11), 1154-1163.

Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, et al. (2006). Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. *Pediatr Nephrol*, 21(6), 793-799.

Sharma A., Ramathan, Posner P. Marc., Fisher R.A. (2013). Pediatric Kidney transplantation: a review. *Transplant Research and Risk Management*, 5, 21-31.

- Shroff, R., & Ledermann, S. (2009). Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatric Nephrology*, 24(3), 463-474.
- Selewski, D.T., Hyatt, D.M., Bennett, K.M., Charlton, J.R. (2018). Is acute kidney injury a harbinger for chronic kidney disease? *Curr Opin Pediatr*, 30(2), 236-240.
- Sun-Young, A., Marva, M.-M. (2018). CKD in children: the importance of a national epidemiologic study. *AJKD*, 72(5), 628-630.
- Sun, C. C., Vaja, V., Chen, S., et al. (2013). A hepcidin lowering agent mobilizes iron for incorporation into red blood cells in an adenine-induced kidney disease model of anemia in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(7), 1733-1743.
- Thomas, N., (2002). *Νεφρολογική Νοσηλευτική*, (μετάφραση Καυκιά Θεοδώρα), University Studios Press, Θεσσαλονίκη.
- Weintraub L, Li L, Kambham N, et al. (2008). Patient selection critical for calcineurin inhibitor withdrawal in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 12(5), 541–549.
- Whyte, D.A., Fine, R.N. (2008). Acute Renal Failure in Children. *Pediatrics in Review*, 29(9), 299-307.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αντωνιάδης Ν., (χ.χ.) *Μεταμόσχευση Νεφρού* Διαθέσιμο στο:
<https://www.exe1928.gr/seminars/2014/Z-1-metamosxeusi-nefrou.pdf>

Δημόπουλος, Κ. (1997). *Ουρολογία*, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη

Drake, R.L., Vogl, W., & Mitchell A.M., 2007. *Grey's Ανατομία*. Αθήνα. Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης

Fritsch H., & Kuhnel W., (2009). *Εγχειρίδιο Περιγραφικής Ανατομικής*. Αθήνα, Π.Χ Πασχαλίδης

Μπαρμπαλιάς Γ., (1987). *Στοιχεία Ουρολογίας*, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.

Μπραούλια Ο. (2016) *Χρόνια Νεφρική Νόσος και Εξωνεφρική Κάθαρση*, Πτυχιακή Εργασία Διαθέσιμο στο:

<https://apothetirio.lib.uoi.gr/xmlui/bitstream/handle/123456789/5966/%ce%9dURS.pdf?sequence=1>